

**PROFIL DISOLUSI GRANUL LEPAS LAMBAT PROPRANOLOL HCI  
MENGUNAKAN MATRIKS SELULOSA NATA KELAPA**



**Skripsi**

**Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Meraih Gelar  
Sarjana Farmasi Pada Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan  
Universitas Islam Negeri  
Alauddin Makassar**

**Oleh**

**ABDUL WAHID JAMALUDDIN**

**NIM 701 001 06 023**

**FAKULTAS ILMU KESEHATAN**

**UIN ALAUDDIN MAKASSAR**

**2010**

**dr. H.M. Furqaan Naiem, M.Sc., Ph.D.**  
**NIP. 19580404 198903 1 001**

### **PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI**

Dengan penuh kesadaran, yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini benar adalah hasil karya sendiri. Jika di kemudian hari terbukti bahwa merupakan duplikat, tiruan, plagiat, atau dibuat oleh orang lain, sebagian atau seluruhnya, maka skripsi dan gelar yang diperoleh karenanya batal demi hukum.

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI  
**ALAUDDIN**  
M A K A S S A R

Makassar, 18 Agustus 2010

Penyusun,

Abdul Wahid Jamaluddin  
Nim: 701 001 06 023

## ABSTRAK

**Nama penyusun** : Abdul Wahid Jamaluddin  
**NIM** : 701 001 06 023  
**Judul Skripsi** : Profil disolusi granul lepas lambat propranolol HCl menggunakan matriks selulosa nata kelapa

---

Telah dilakukan penelitian tentang profil disolusi granul lepas lambat propranolol HCl menggunakan matriks selulosa nata kelapa. Propranolol HCl merupakan obat hipertensi golongan  $\beta$ -adrenergik yang memiliki  $t_{1/2}$  eliminasi singkat sekitar 2-6 jam. Nata kelapa dengan daya mengembang tinggi berpotensi dijadikan sebagai matriks. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan profil disolusi Propranolol HCl dalam matriks selulosa nata kelapa dan membandingkan profil disolusi Propranolol HCl antara campuran fisik dengan penjerapan. Granul diformulasi secara granulasi basah terhadap campuran fisik dan hasil penjerapan menggunakan matriks selulosa nata kelapa. Evaluasi granul meliputi uji kadar air, kecepatan alir granul, pengujian bobot jenis serta uji disolusi in vitro menggunakan cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1.2 metode keranjang selama 8 jam dengan 10 kali sampling. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa secara umum granul campuran fisik lebih baik dibandingkan penjerapan. Hasil faktor kemiripan (*similarity factor*,  $f_2$ ) profil disolusi kedua formula tersebut terhadap profil disolusi kinetika orde nol memberikan harga 14.81 untuk campuran fisik dan 8.70 untuk penjerapan. Kesimpulan penelitian ini, kedua formula memberikan harga faktor kemiripan ( $f_2$ ) < 50 yang berarti keduanya tidak mengikuti kinetika disolusi orde nol dan formula yang lebih mendekati pelepasan orde nol adalah formula campuran fisik.

**Kata kunci** : Propranolol HCl, granul lepas lambat, matriks selulosa nata kelapa.

## ABSTRACT

**Author** : Abdul Wahid Jamaluddin  
**NIM** : 701 001 06 023  
**Title of thesis** : Dissoution profiles of sustained release granul  
of propranolol HCl using nata de coco cellulose  
matrix

---

The research of dissoluiton profiles from sustained release granul of propranolol HCl using nata de coco celluloseis matrix had been done. Propranolol HCl was  $\beta$ -adrenergik group of hypertension drug with  $t_{1/2}$  about 2-6 hours. Nata de coco with high sweel ability was potential as matrix. The research purpose to determine the dissolution profiles of propranolol HCl within nata de coco cellulose matrix and compare dissolution profiles between phisycally mixture and absorption. The granul were prepared using wet granulation with phisycally mixture and absorption method using nata de coco cellulose as a matrix. Formulations were evaluated with water content, fluidility of granul, density weight and in vitro dissolution using a pH 1.2 HCl solution basket method until 8 hours with 10 times sampling. The result showed that, generally granul of phisycally mixture was good better than absorption. Result of similary factor ( $f_2$ ) dissolution profiles phisycally mixture formula and absorption formula compare to zero order kinetic dissolution profiles given value 14.81 for phisycally mixture and 8.70 for absorption. The conclution that the both of formulas given value  $< 50$  of similary factor ( $f_2$ ) that mean the both formulas don't fitt in zero order kinetic and formula which fitt rather of zero order dissolution was phisycally mixture.

**Key word** : : propranolol HCl, sustained release granul, nata de coco cellulose matrix.

## KATA PENGANTAR

Segala puja dan puji syukur Penulis panjatkan kepada Allah swt. atas limpahan karunia, rahmat, berkah, kesehatan, rezki dan hidayah-Nya sehingga Penulis dapat melaksanakan penelitian dan menyelesaikan penulisan skripsi ini. Shalawat serta salam kepada Nabi kecintaan kita Muhammad saw. atas ketauladanannya serta kasih sayangNya pada umat ini dan juga kepada keluarga, para sahabat beserta orang-orang yang tetap setia meneladani Beliau hingga hari kiamat.

Skripsi yang disusun dengan judul “Profil disolusi granul lepas lambat Propranolol HCl menggunakan matriks dari selulosa nata kelapa” ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Farmasi Program Studi Farmasi pada Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri (UIN) Alauddin Makassar.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada berbagai pihak, karena penulis sadar bahwa dalam menyelesaikan studi ini penulis banyak mendapat dorongan dan bantuan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung, baik moril maupun materil sehingga skripsi ini dapat diselesaikan sebagaimana mestinya terutama pada Ayahanda Drs. H. Djamaluddin. S.TP tercinta dan Ibunda tersayang Hj. St. Hara atas usaha, ketegaran dan dukungannya dalam mengasuh dan mendidik penulis hingga saat ini, juga kepada kakanda-kakanda yang penulis banggakan dr. Karman, Hasanuddin. S.Pi, Nurlina. S.Pi, Surianti. S.KM dan Irawati. A.Md Kep. Beserta segenap Keluarga besar Penulis. Mudah-mudahan Allah mengaruniakan keberkahan bagi kita.

Penulis juga dengan penuh kerendahan hati menghaturkan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Ibu Nur Ida. S.Si., M.Si., Apt selaku pembimbing pertama dan Ibu Isriany Ismail. S.Si., M.Si., Apt selaku pembimbing kedua, yang telah banyak memberikan pengorbanan berupa motivasi, arahan, bantuan serta waktu, tenaga dan pikirannya dalam membimbing penulis sejak awal perencanaan penelitian sampai selesainya skripsi ini.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar
2. Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar
3. Pembantu Dekan Bidang Akademik, Bidang Administrasi dan keuangan, dan Bidang Kemahasiswaan Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar
4. Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar
5. Ibu Haeria., S.Si selaku Penasehat Akademik Penulis yang telah banyak memberikan arahan dari awal perkuliahan hingga tersusunnya skripsi ini.
6. Bapak-Bapak dan ibu-ibu dosen serta staf dalam lingkungan Fakultas Ilmu kesehatan UIN Alauddin Makassar atas jerih payah mendidik selama di bangku kuliah
7. PT Kimia Farma Plant Jakarta yang telah membantu dalam pengadaan bahan baku penelitian Penulis.
8. Kepala Laboratorium Instrumen Politeknik Kesehatan Negeri Kementerian Kesehatan RI Makassar.
9. Kepala Laboratorium Kimia Analitik Jurusan Kimia FMIPA UIN Alauddin Makassar.
10. Rekan seperjuangan penelitian teknologi sediaan Farmasi, Nur Wahyuni Syam, Arifuddin Yunus, Hardianti Rahman, Asriana Sultan dan Jayadi yang

senantiasa memberikan bantuannya selama penelitian sampai tersusunnya skripsi ini.

11. Rekan-rekan jurusan farmasi angkatan 2006, khususnya Ismail Hasan, Budhy Sentosa Putra, Abdul Azis, Rati Fitriani, St. Rahmatullah serta yang tidak sempat saya sebutkan namanya satu per satu, yang selalu memberikan dukungan dan inspirasi sejak awal bangku kuliah hingga penyusunan skripsi ini.
12. Kanda Muh. Rusydi S.Farm., dan Armisman Edy Paturusi S.Farm yang senantiasa membantu Penulis di laboratorium selama penelitian.
13. Kakak-kakak senior jurusan farmasi angkatan 2005 serta adik-adik jurusan farmasi angkatan 2007, 2008, dan 2009 yang selalu memberikan dukungan serta motivasi selama penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu saran dan kritik yang sifatnya membangun sangat penulis harapkan. Namun mudah-mudahan keterbatasan ini tidak mengurangi hakikat kebenaran ilmiah Skripsi ini.

Akhirnya penulis berharap semoga skripsi ini bermanfaat bagi kita semua dan bernilai ibadah di sisi Allah Subhanahuwata'ala.

Makassar, 18 Agustus 2010

Abdul Wahid Jamaluddin

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI .....	iii
ABSTRAK .....	iv
ABSTRACT.....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Manfaat Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Selulosa .....	6
B. Sediaan lepas lambat .....	10
C. Matriks .....	21
D. Pelepasan obat dari matriks.....	23
E. Metode pembuatan .....	23
F. Disolusi .....	24



G. Propranolol Hidroklorida .....	28
H. Tinjauan Islam mengenai penelitian terhadap obat.....	31
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
A. Alat dan Bahan	
1. Alat yang digunakan .....	37
2. Bahan yang digunakan .....	37
B. Metode Kerja	
1. Pengambilan Sampel.....	37
2. Pengolahan Sampel .....	37
3. Rancangan Formula .....	38
4. Pembuatan granul lepas lambat propranolol HCl .....	38
5. Evaluasi granul.....	39
6. Disolusi .....	41
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
A. Hasil Penelitian .....	43
B. Pembahasan.....	46
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
A. Kesimpulan .....	53
B. Saran.....	53
DAFTAR PUSTAKA .....	54
LAMPIRAN.....	58
RIWAYAT HIDUP.....	80

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Kadar terdisolusi propranolol HCl menurut <i>USP</i> 30 .....	27
2. Model matematika yang digunakan menggambarkan kurva profil disolusi sediaan lepas lambat.....	27
3. Rancangan formula Granul lepas lambat propranolol HCl menggunakan matriks dari selulosa nata kelapa.....	38
4. Hasil pengujian kadar air .....	43
5. Hasil pengukuran sudut istirahat.....	43
6. Hasil pengujian kecepatan alir .....	44
7. Hasil pengujian bobot jenis mampat.....	44
8. Kadar Propranolol HCl yang terdisolusi .....	45
9. Hasil perbandingan faktor kemiripan ( $f_2$ ) profil disolusi formula campuran fisik dan penjerapan terhadap profil disolusi orde nol .....	45
10. Hasil perbandingan faktor kemiripan ( $f_2$ ) profil disolusi formula campuran fisik terhadap formula penjerapan.....	46
11. Nilai serapan Propranolol HCl dalam medium cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1.2.....	58
12. Nilai serapan hasil disolusi Granul Propranolol HCl dalam medium cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1.2 .....	59
13. Kadar (mg) terdisolusi tiap satuan waktu.....	60
14. Persentase kadar terdisolusi tiap satuan waktu .....	61
15. Kadar disolusi sediaan pelepasan diperpanjang Propranolol HCl menurut <i>USP</i> 30 dalam cairan lambung buatan pH 1.2 .....	62
16. Pengujian faktor kemiripan Kadar disolusi propranolol HCl formula penjerapan terhadap kadar disolusi orde nol menurut <i>USP</i> 30 .....	62
17. Pengujian faktor kemiripan Kadar disolusi propranolol HCl formula campuran fisik terhadap kadar disolusi orde nol menurut <i>USP</i> 30.....	63

<b>18.</b> Pengujian faktor kemiripan Kadar disolusi propranolol HCl formula campuran fisik terhadap kadar disolusi formula penjerapan.....	64
<b>19.</b> Rancangan formula perbets.....	66
<b>20.</b> Contoh perhitungan kadar propranolol yang terdisolusi (data diperoleh dari formula campuran fisik replikasi pertama) .....	73



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Rumus struktur selulosa .....	6
Gambar 2. Kurva hipotesis level obat dalam darah terhadap waktu untuk sediaan konvensional dan produk pelepasan terkendali.....	14
Gambar 3. <i>Disolution tester</i> untuk sediaan <i>floating</i> .....	25
Gambar 4. Model <i>disolution tester</i> dari the proposed met.....	26
Gambar 5. Rumus struktur Propranolol $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$ .....	28
Gambar 6. Kurva baku propranolol HCl dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin pH1.2 .....	78
Gambar 7. Kurva kadar propranolol HCl terdisolusi orde nol <i>USP</i> 30 dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin pH1.2 .....	78
Gambar 8. Kurva kadar propranolol HCl terdisolusi formula penjerapan dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin pH1.2 .....	79
Gambar 9. Kurva kadar propranolol HCl terdisolusi formula campuran fisik dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin pH1.2.....	79

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Tabel hasil penelitian.....	58
Lampiran 2. Perhitungan.....	66
Lampiran 3. Contoh perhitungan .....	73
Lampiran 4. Skema Kerja .....	75
Lampiran 5. Gambar .....	78



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### *A. Latar Belakang*

Selulosa merupakan polimer polisakarida yang tidak bercabang mengandung  $\beta$ -1,4 poliglukosa, merupakan kandungan terbesar pada bagian berserat tanaman. Merupakan hablur tidak berbau, berwarna putih praktis tidak larut dalam air dan sebagian besar pelarut organik (Anonim, 2006). Pada umumnya selulosa diperoleh dari tumbuhan. Namun demikian, bakteri tertentu juga mampu memproduksi selulosa. *Acetobacter xylinum* adalah salah satu spesies bakteri yang dapat menghasilkan mikrofibril selulosa ekstraselular (James and D. Easson, 1986; McDonald *et al.* 1988;). Nata kelapa (*nata de coco*) atau *bacterial cellulose* merupakan salah satu sumber alternatif bagi penyediaan selulosa dimana bahan ini lebih mudah dibuat, mudah diolah, dan mudah diperoleh dengan biaya produksi yang lebih murah (Pisesidharta E. dkk 2009,). Menurut Krystinowicz dan Bielecki, selulosa bakterial mempunyai beberapa keunggulan antara lain kemurnian tinggi, derajat kristalinitas tinggi, mempunyai kerapatan antara 300 dan 900 kg/m<sup>3</sup>, kekuatan tarik tinggi, elastis dan terbiodegradasi (Krystinowicz, 2001). Kelebihan selulosa yang berasal dari nata kelapa dibandingkan sumber selulosa lain, karena tidak bercampur dengan

lignin dan hemiselulosa (Yanuar dkk. 2003). Selulosa bakteri identik dengan selulosa yang berasal dari tumbuhan sebab struktur selulosa pada nata menyerupai selulosa yang terdapat pada dinding sel (Darmajana. 2004. Yanuar dkk, 2003 ).

Untuk aplikasi lebih luas, selulosa dapat diturunkan menjadi beberapa produk, antara lain microcrystalline cellulose, carboxymethyl cellulose, methyl cellulose dan hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC). Produk-produk tersebut dimanfaatkan untuk eksipien farmasi sebagai bahan antigumpal, *emulsifier*, *stabilizer*, *dispersing agent*, pengental, *gelling agent*, pengisi, desintegran, pengikat bahkan sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat mengambang atau *Floating Drugs Delivery System (FDDS)* (Saifullah, 2007; Kim. Chong-ju, 2004). Arry Yanuar dkk, (2003) telah melakukan preparasi dan karakterisasi selulosa mikrokristal dari nata kelapa dimana hasil karakterisasi mikrokristalin selulosa nata kelapa dibandingkan dengan Avicel® pH 102 mempunyai spektrum infra merah dan sinar-x yang mirip serta rumus kimia yang sama yaitu  $C_6H_{10}O_5$  (Yanuar dkk. 2003).

Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang dirancang melepaskan obatnya ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap supaya pelepasannya lebih lama, memperpanjang aksi obat, menjaga kadar terapi obat yang terus-menerus dan meningkatkan kepatuhan pasien (Ansel, dkk. 2008). Sediaan lepas lambat biasanya ditujukan untuk penenangan penyakit kronik seperti gangguan tekanan darah. Salah satu metode dalam pembuatan sediaan lepas lambat adalah dengan merancangnya bertahan lama

didalam lambung yang dikenal dengan *Gastroretentive Drugs Delivery System (GDDS)* terutama untuk obat-obat yang baik absorpsinya di lambung. *Floating non effervescent* merupakan salah satu teknik yang termasuk dalam *GDDS* dimana biasanya menggunakan matriks yang memiliki daya pengembangan tinggi seperti selulosa, jenis hidrokoloid, polisakarida dan polimer seperti polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat dan polistiren (Saifullah dkk, 2007, Voight, 1995). Karena sifat Selulosa nata kelapa dapat mengambang maka dapat juga digunakan sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat mengambang atau *Floating Drugs Delivery System (FDDS)*.

Propranolol HCl merupakan obat anti hipertensi yang bekerja terhadap reseptor  $\beta$  non selektif, dengan menghambat respon stimulan adrenergik. Propranolol hidroklorida diabsorpsi dengan baik ( $> 90\%$ ) dari saluran cerna tetapi bioavailabilitasnya rendah (tidak lebih dari  $50\%$ ) serta mempunyai waktu paruh eliminasi yang pendek yakni berkisar 2-6 jam larut dalam air dan alkohol, sukar larut dalam kloroform, praktis tidak larut dalam eter, propranolol dalam bentuk larutan sangat stabil pada pH 3 dan rusak dengan cepat ketika suasana alkali, juga diabsorpsi dengan sempurna pada saluran cerna (Anonim, 1999, 2007). Dengan waktu eliminasi yang pendek serta sifatnya yang tidak stabil pada cairan usus tetapi sangat stabil pada cairan lambung maka propranolol HCl memungkinkan dibuat sebagai sediaan lepas lambat *Gastroretentive* untuk mempertahankan keberadaannya di lambung dalam waktu yang lama, mengurangi frekuensi pemberian, meningkatkan



kenyamanan pasien dan menjaga konsentrasi obat dalam darah tetap dalam konsentrasi terapeutik.

Berdasarkan hal ini, maka akan dilakukan penelitian guna mengetahui apakah selulosa nata kelapa dapat digunakan sebagai matriks dalam pembuatan sediaan lepas lambat propranolol HCl.

### ***B. Rumusan Masalah***

1. Apakah selulosa nata kelapa dapat digunakan sebagai matriks dalam formulasi granul sediaan lepas lambat propranolol HCl?.
2. Apakah ada perbedaan profil disolusi granul lepas lambat propranolol HCl antara formula campuran fisik dengan formula penjerapan?.

### ***C. Tujuan Penelitian***

1. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan profil disolusi propranolol HCl dalam matriks selulosa nata kelapa.
2. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan apakah ada perbedaan profil disolusi granul lepas lambat propranolol HCl antara metode campuran fisik dengan metode penjerapan.

### ***E. Manfaat Penelitian***

Manfaat yang diharapkan dari hasil penelitian ini adalah seperti yang diuraikan berikut ini :

1. Memperkaya bahan tambahan farmasi dengan harga terjangkau.
2. Sebagai bahan referensi bagi ahli farmasi bahwa selulosa nata kelapa dapat digunakan sebagai matriks dalam pembuatan sediaan lepas lambat guna penelitian lebih lanjut.

3. Sebagai acuan pembuatan sediaan lepas lambat dari propranolol HCl dalam penanganan hipertensi.
4. Memberikan informasi kepada masyarakat bahwa nata kelapa dapat diolah menjadi lebih ekonomi.

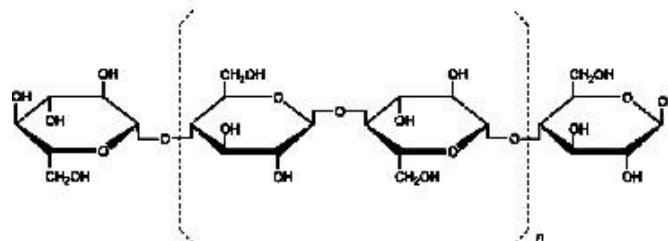


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. *Selulosa*

Selulosa merupakan polimer polisakarida yang tidak bercabang mengandung  $\beta$ -1,4 poli glukosa, merupakan hablur tidak berbau, berwarna putih praktis tidak larut dalam air dan sebagian besar pelarut organik (Anonim. 2006). Selulosa sendiri merupakan struktur utama dinding sel atau bagian berserat tanaman (Donald *et al.* 1988), berupa rantai panjang residu glukopyranosa yang berikatan  $\beta$ -(1-4) tanpa cabang dan tanpa substitusi (Hatfield, 1989). Sejumlah besar rantai selulosa bergabung membentuk mikrofibril selulosa dan saling berikatan membentuk fibril (Morrison. 1986). Rantai selulosa dapat mempunyai residu lebih dari 1500 residu  $\beta$ -glukosa (Donald *et al.* 1988). Rantainya mengandung gugus OH- disepanjang rantainya yang menyebabkan selulosa bermuatan negatif. Dengan demikian, selulosa memiliki kemampuan dalam mengikat ion positif seperti pada mineral (Hernaman dkk. 2004, Anonim, 2006).



Gambar 1. Rumus struktur selulosa (Kibbe, 2000).

## 1. Aplikasi Selulosa dan Produk Turunannya

Selulosa merupakan pembentuk struktur dinding sel tumbuhan. Selulosa bersifat tidak dapat dicerna oleh manusia sehingga berfungsi sebagai sumber serat yang membantu memperlancar defakasi. Bagi manusia, fungsi selulosa sebagai serat banyak sekali keuntungannya, antara lain dapat menghindarkan dari berbagai penyakit seperti haemorrhoid (ambeben), divertikulus, kanker pada usus besar, appendicitis, diabetes, penyakit jantung koroner dan obesitas (Nopianto.2009).

Penggunaan terbesar selulosa di dalam industri adalah berupa serat kayu dalam industri kertas dan produk kertas dan karton. Untuk aplikasi lebih luas, selulosa dapat diturunkan menjadi beberapa produk, antara lain Microcrystalline Cellulose, Carboxymethyl cellulose, Methyl cellulose dan hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC). Produk-produk tersebut dimanfaatkan untuk eksipien farmasi sebagai bahan antigumpal, *emulsifier*, *stabilizer*, *dispersing agent*, pengental, *gelling agent*, pengisi, desintegran, pengikat bahkan sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat mengambang atau *FDDS* (Saifullah dkk. 2007, Kim. 2004).

## 2. Sumber selulosa

Pada umumnya selulosa diperoleh dari tumbuhan. Namun demikian, bakteri tertentu juga mampu memproduksi selulosa. *Acetobacter xylinum* adalah salah satu spesies bakteri yang dapat menghasilkan mikrofibril selulosa ekstraselular (Jamas and D. Easson,

1986; McDonald *et al.* 1988;) dan identik dengan selulosa dari tanaman.

Nata kelapa (*nata de coco*) atau *bacterial cellulose* merupakan salah satu sumber alternatif bagi penyediaan selulosa dimana bahan ini lebih mudah dibuat, mudah diolah, dan mudah diperoleh dengan biaya produksi yang lebih murah (Pisesidharta E. dkk. 2009). Menurut Krystinowicz dan Bielecki, selulosa bakterial mempunyai beberapa keunggulan antara lain kemurnian tinggi, derajat kristalinitas tinggi, mempunyai kerapatan antara 300 dan 900 kg/m<sup>3</sup>, kekuatan tarik tinggi, elastis dan terbiodegradasi (Krystinowicz. 2001). Kelebihan selulosa yang berasal dari *nata de coco* dibandingkan sumber selulosa lain, karena tidak bercampur dengan lignin dan hemiselulosa (Yanuar dkk. 2003).

Nata kelapa adalah hasil proses fermentasi air kelapa menggunakan *Acetobacter xylinum* (Borgen. 1982). Dengan bantuan *Acetobacter xylinum* komponen gula yang terdapat dalam substrat diubah menjadi suatu bahan yang menyerupai gel dan terbentuk di permukaan medium (Widia. 1984). Lebih lanjut substrat yang terbentuk adalah selulosa bakteri yang mengandung air sekitar 98% dengan tekstur agak kenyal dan konsistensi tegar. Selulosa bakteri identik dengan selulosa yang berasal dari tumbuhan sebab struktur selulosa pada nata menyerupai selulosa yang terdapat pada dinding sel (Darmajana. 2004, Yanuar dkk. 2003 ). Sebagai produk pangan,

nata de coco mengandung serat yang tinggi, sangat baik untuk sistem pencernaan, rendah kalori, dan tidak mengandung kolesterol (*Trade and Enviroment Database*. 2004). Jonas (2004) menambahkan bahwa kandungan serat dalam nata kelapa dapat membantu pencernaan dan mengurangi terkena resiko kanker usus.

Pemanfaatan nata kelapa tidak lagi terbatas sebagai produk pangan tetapi juga untuk bidang yang lain seperti eksipien farmasi. Arry Yanuar dkk, (2003) telah melakukan preparasi dan karakterisasi selulosa mikrokristal dari nata kelapa (*nata de coco*) dimana hasil karakterisasi mikrokristalin selulosa nata kelapa dibandingkan dengan Avicel ® pH 102 mempunyai spektrum infra merah dan sinar-x yang mirip serta rumus kimia yang sama yaitu  $C_6H_{10}O_5$ . Isolasi turunan selulosa nata kelapa yang mereka lakukan yaitu dengan metode ekstraksi menggunakan natrium hidroksida 18% menghasilkan  $\alpha$ -selulosa dengan rendemen sebesar 93,48 %, kemudian hidrolisa  $\alpha$ -selulosa menggunakan asam klorida 2,5 N menghasilkan mikrokristalin selulosa dengan rendemen 78,79%. Dari percobaan daya serap air terlihat serbuk selulosa mempunyai daya serap air 7 kali berat keringnya,  $\alpha$ -selulosa dan selulosa mikrokristal masing-masing 7 kali dan 1,8 kali berat keringnya. Avicel PH-102 menyerap air hingga 2,7 kali berat keringnya (Yanuar dkk. 2003).

## **B. Sediaan Lepas lambat**

Beberapa bentuk sediaan padat dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh agar diserap secara cepat seluruhnya, sebaliknya produk lain dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat. Tipe obat yang disebutkan terakhir umumnya dikenal tablet atau kapsul yang kerjanya *controlled release*, *delayed release*, *sustained-action*, *prolonged-action*, *sustained release*, *prolonged-release*, *timed-release*, *slow-release*, *extended-action* atau *extended-release* (Ansel dkk. 2008).

Sebagian besar produk obat konvensional seperti tablet dan kapsul diformulasi untuk melepaskan obat aktif dengan segera sehingga didapat absorpsi sistemik obat yang cepat dan sempurna. Oleh karena itu, untuk mempertahankan perolehan efek yang diharapkan diperlukan penggunaan berulang kali dalam sehari. Hal ini dimaksudkan agar turunnya zat aktif dalam organisme akibat proses biotransformasi dan eliminasi dapat dikompensasikan. Situasi demikian merupakan beban kerja yang tidak dapat diabaikan (Shargel *et al.* 2005, Voight. 1995).

Sejak lama oleh pihak dokter telah ada keinginan untuk memperoleh sediaan obat dengan kerja yang dapat dipertahankan lama, mempertahankan kadar obat konstan dalam darah dan jaringan untuk jangka waktu yang lama diperlukan oleh banyak penyakit, misalnya pada pengobatan gangguan tekanan darah, penyakit infeksi, gangguan sistem jantung dan peredaran darah, alergi, rasa nyeri, gangguan hormonal serta

pada terapi substitusi dan pada upaya profilaktik. Dalam tahun-tahun terakhir ini berbagai modifikasi produk obat telah dikembangkan untuk melepaskan obat aktif pada suatu laju yang terkendali. Berbagai produk obat pelepasan terkendali telah dirancang dengan tujuan terapeutik tertentu yang didasarkan atas sifat fisikokimianya, farmakologik dan farmakokinetik. Sediaan obat semacam ini menjamin pelepasan zat aktif dengan diperlama (dihambat), tidak hanya menjamin kerja farmakologis, melainkan juga mengurangi efek samping obat (Shargel *et al.* 2005, Voight. 1995).

Kelebihan sediaan tersebut yang paling nyata adalah kesederhanaan pengaturan dosis dan pengurangan frekuensi pemakaian obat sehingga memudahkan penderita dan mengurangi resiko kesalahan atau kelupaan.

Kelebihan lainnya dibandingkan bentuk sediaan biasa adalah :

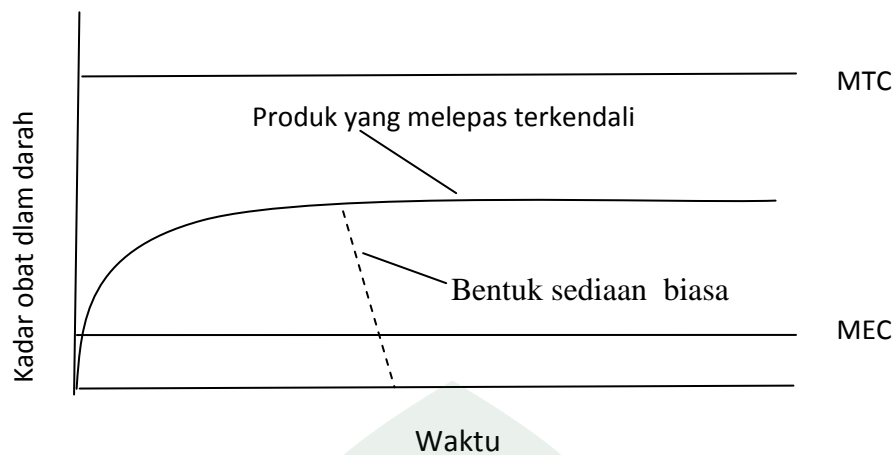
1. Pengobatan berkesinambungan, terutama untuk obat "*nycthemere*" sehingga dengan demikian dapat dihindari pemakaian pada malam hari.
2. Pemasukan obat kedalam tubuh terjadi secara tetap dan perlahan, sehingga dapat dihindari terjadinya "puncak dan lembah" plasmatik yang dapat menggagalkan terapi.
3. Pengurangan atau penekanan efek samping yang disebabkan oleh terjadinya pelepasan zat aktif pada dosis tinggi yang menyebabkan puncak plasmatik yang tinggi dan diikuti "lembah" plasmatik dengan efek terapeutik yang tidak memadai.



4. Efektivitas tinggi karena kadar efektif dalam darah bertahan lebih lama. Terutama untuk zat aktif dengan  $t_{1/2}$  biologik singkat (kurang dari 6 jam) seperti propranolol HCl. Hal tersebut justru dapat menghemat obat karena tidak perlu menambah dosis untuk mendapatkan kadar tertentu pada pemakaian yang lama.
  5. Obat yang diserap dengan proses penjenjutan (misalnya tiamin) akan diserap lebih efektif bila diberikan sebagai sediaan dengan pelepasan perlahan daripada dengan pelepasan cepat (Devissaguet J *et al.* 1993).
  6. Mengurangi frekuensi pemberian.
  7. Meningkatkan kepuasan dan kenyamanan pasien.
  8. Mengurangi biaya pemeliharaan kesehatan (Ansel dkk. 2008)
- Sedangkan kelemahan sediaan lepas lambat diantaranya adalah (Devissaguet J *et al.* 1993, Voight. 1995, Shargel *et al.* 2005):
- a. Biaya produksi lebih mahal dibanding sediaan konvensional
  - b. Adanya *dose dumping* yaitu sejumlah besar obat dari sediaan obat dapat lepas secara cepat
  - c. Sering mempunyai korelasi *in vitro* – *in vivo* yang jelek
  - d. Mengurangi fleksibilitas pemberian dosis
  - e. Efektivitas pelepasan obat dipengaruhi dan dibatasi oleh lama tinggal di saluran cerna

- f. Jika penderita mendapat reaksi samping obat atau secara tiba-tiba mengalami keracunan maka untuk menghentikan obat dari sistem tubuh akan lebih sulit dibanding sediaan konvensional
- g. Tidak dapat digunakan untuk obat yang memiliki dosis besar dari 500 mg

Kebanyakan bentuk sediaan *sustained release* dirancang supaya pemakaian satu unit dosis tunggal menyajikan pelepasan sejumlah obat segera setelah pemakaiannya, secara tepat menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan secara berangsur-angsur dan terus menerus melepaskan sejumlah obat lainnya untuk memelihara tingkat pengaruhnya selama periode waktu yang diperpanjang, biasanya 8-12 jam. Untuk mencapai suatu efek terapeutik yang diperpanjang disamping memperkecil efek samping yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma. Secara ideal, produk obat pelepasan terkendali hendaknya melepaskan pada suatu laju yang konstan, atau laju orde nol. Setelah lepas dari produk obat, obat secara cepat diabsorpsi dan laju absorpsi akan mengikuti kinetika orde nol yang sama dengan suatu infus obat secara intravena (Ansel dkk. 2008, Shargel *et al.* 2005).



Gambar 2, Kurva hipotesis level obat dalam darah terhadap waktu untuk bentuk sediaan konvensional dan produk pelepasan terkendali (Ansel dkk, 2008)

Prinsip batasan sediaan dengan pelepasan terkendali adalah waktu paruh biologik. Obat dengan  $t_{1/2}$  lebih besar atau sama dengan 8 jam merupakan sediaan dengan aksi yang cukup lama. Sediaan dengan aksi diperpanjang hanya dapat dibuktikan bila mempunyai  $t_{1/2}$  antara 4-6 jam (Devissageut J *et al.* 1993).

Pada umumnya obat-obat yang paling cocok digunakan menjadi produk sustained release ialah (Ansel dkk. 2008, Voight. 1995, Shargel *et al.* 2005) :

1. Obat yang memiliki laju absorpsi dan eksresi sedikit tinggi.
2. Obat yang dosisnya relatif kecil ,tidak untuk obat dengan dosis yang besar (>500mg) karena produk obat pelepasan terkendali dapat mengandung tiga kali atau lebih dari dosis yang diberikan dalam jarak waktu yang lebih sering, maka ukuran produk obat pelepasan

terkendali akan menjadi besar, terlalu besar untuk ditelan secara mudah oleh penderita.

3. Obat yang diabsorpsi merata dalam keseluruhan panjang saluran lambung-usus.
4. Obat untuk mengobati keadaan kronik dari pada yang akut.
5. Tidak untuk obat dengan waktu paro biologis yang tinggi (misalnya  $t_{1/2} > 10$  jam memiliki waktu kerja yang panjang).

Sediaan lepas lambat dapat diformulasi sesuai dengan mekanisme kerjanya, antara lain (Ansel dkk, 2008) :

- a. Butir atau granul salut atau obat yang dikapsulasi mikro.

Dalam metode ini larutan suatu bahan obat didalam pelarut tidak berair seperti campuran aseton dan alkohol disalut menjadi biji-biji kecil yang dibuat dari campuran gula dan amilum. Granul obat dengan ketebalan penyalutan yang berbeda-beda dapat membentuk sediaan obat yang bersifat *sustained release*.

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses dimana bahan padat, cairan bahkan gas pun dapat dijadikan kapsul, dengan membentuk salut tipis *wall* (dinding) sekitar bahan yang dijadikan kapsul.

- b. Pengisian obat ke dalam matriks yang terkikis perlahan-lahan.

Dengan proses ini bagian obat yang akan dibuat kerjanya diperlambat, digabungkan dengan bahan lemak atau bahan selulosa diproses menjadi granul yang dapat dimasukkan kedalam kapsul atau dijadikan tablet.

Beberapa bahan tambahan dengan adanya air mempunyai kemampuan yang luar biasa untuk mengembang dan membentuk konsistensi menyerupai gel. Bahan tambahan obat seperti metilselulosa, gom tragakan, veegum, dan asam alginate akan membentuk suatu massa yang kental yang menghasilkan matriks yang berguna untuk mengendalikan pelarutan obat. Formulasi obat dengan bahan-bahan tambahan ini menyebabkan pelepasan obat secara lambat selama beberapa jam (Shargel *et al.* 2005).

c. Obat dimasukkan dalam bahan plastik yang inert

Dengan metode ini obat dijadikan granul dengan menggunakan bahan plastik yang inert yaitu semacam polietilen, polivinilasetat, atau polimetakrilat dan granul-granul ini dikompresi menjadi tablet.

d. Pembentukan kompleks

Bahan obat tertentu jika dikombinasi secara kimia dengan zat kimia tertentu lainnya membentuk senyawa kompleks kimiawi yang mungkin hanya larut secara perlahan-lahan dalam cairan tubuh. Hal ini tergantung pada pH sekitarnya. Laju larut yang lambat ini berguna untuk pengadaan obat lepas lambat.

e. Damar (resin) penukar ion

Larutan obat kationik disalurkan melalui kolom yang berisi damar penukar ion, dimana akan dibuat kompleks dengan atom-atom hidrogen, kemudian kompleks obat dan damar dicuci dan dibuat tablet, dibuat kapsul, atau suspensi dalam larutan berair.

f. Sistem Hidrokoloid.

Hidrokoloid dapat memainkan peranan penting dalam rancangan produk pelepasan terkendali. *Hydrodynamically Balanced Drug Delivery System* (HBS) terdiri dari matriks yang dirancang sedemikian rupa sehingga begitu kontak dengan cairan cerna sediaan menunjukkan kelompok dengan bobot jenis kurang dari 1 dan tetap ringan serta mengambang.

g. Pompa Osmotik.

Pelepasan obat dari sistem pompa otomatis dikontrol oleh suatu membrane yang mempunyai satu lubang (*hole*). Obat dimasukkan dalam suatu tablet inti yang bersifat larut air dan dapat melarutkan obat ketika kontak dengan air. Tablet inti disalut dengan suatu membran semi permeabel (dapat dilewati air yang masuk kedalam tablet inti dan melarutkannya). Ketika tablet inti larut maka timbul tekanan hidrostatik dan menekan larutan obat keluar melewati lubang membran. Obat keluar dari seluruh permukaan tablet pada kecepatan yang tetap.

h. Sediaan yang dirancang untuk tetap tinggal dilambung.

Bentuk sediaan yang dapat dipertahankan di dalam lambung disebut *gastroretentive drug delivery system* (GRDDS). GRDDS dapat memperbaiki pengontrolan penghantaran obat yang memiliki indeks terapeutik sempit, dan absorpsinya baik di lambung. Hal-hal yang dapat meningkatkan waktu tinggal dilambung meliputi: sistem penghantaran *bioadhesive* yang melekat pada permukaan mukosa, sistem

penghantaran yang dapat meningkatkan ukuran obat sehingga tertahan karena tidak dapat melewati *pylorus* dan sistem penghantaran dengan mengontrol densitas termasuk *floating system* dalam cairan lambung (Gohel *et al*, 2004).

Beberapa teknik yang termasuk dalam *gastroretentive* sebagai berikut :

### ***Floating system***

*Floating system*, pertama kali diperkenalkan oleh Davis pada tahun 1968, merupakan system dengan densitas yang kecil, yang memiliki kemampuan mengambang kemudian mengapung dan tinggal dilambung untuk beberapa waktu. Pada saat sediaan mengapung dilambung, obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang dapat ditentukan, hasil yang diperoleh adalah peningkatan *gastric residence time* (GRT) dan pengurangan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Chawla *et al.*, 2003).

Sistem mengapung pada lambung berisi obat yang pelepasannya perlahan-lahan dari sediaan yang memiliki densitas yang rendah atau *floating drug delivery system* (FDDS) atau biasa disebut *hydrodynamically balanced system* (HBS). FDDS atau HBS memiliki *bulk density* yang lebih rendah dari cairan lambung. FDDS tetap mengapung dalam lambung tanpa mempengaruhi kondisi lambung dan obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang diinginkan dari sistem (Saifullah dkk, 2007).

Bentuk *floating system* banyak diformulasi dengan menggunakan matriks-matriks hidrofilik dan dikenal dengan sebutan *hydrodynamically balanced system* (HBS), karena saat polimer berhidrasi densitasnya menurun akibat matriknya mengembang, dan dapat menjadi gel penghalang dipermukaan bagian luar. Bentuk-bentuk ini diharapkan tetap dalam keadaan mengapung selama tiga atau empat jam dalam lambung tanpa dipengaruhi oleh laju pengosongan lambung karena densitasnya lebih rendah dari kandungan gastrik. Hidrokoloid yang direkomendasikan untuk formulasi bentuk *floating* adalah *cellulose ether polymer*, khususnya *hydroxypropyl methylcellulose* (Moes, 2003).

*Floating system* dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu :

1). *Non-Effervescent system*

Pada *non-effervescent system* biasanya menggunakan matriks yang memiliki daya pengembangan tinggi seperti selulosa, jenis hidrokoloid, polisakarida dan polimer seperti polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat dan polistiren. Salah satu cara formulasi bentuk sediaan *floating* yaitu dengan mencampur zat aktif dengan hidrokoloid gel. Hidrokoloid akan mengembang ketika kontak dengan cairan lambung setelah pemberian oral, tinggal dengan bentuk yang utuh dan *bulk density*nya lebih kecil dari kesatuan lapisan luar gel. Struktur gel bertindak sebagai reservoir untuk



obat yang akan dilepaskan perlahan dan dikontrol oleh difusi melalui lapisan gel (Saifullah dkk. 2007).

## 2). *Effervescent system*

Sistem penghantaran mengapung ini dipersiapkan dengan polimer yang dapat mengembang seperti Methocel, polisakarida, *chitosan* dan komponen *effervescent* (misal; natrium bikarbonat dan asam sitrat atau tartrat). Matriks ketika kontak dengan cairan lambung akan membentuk gel, dengan adanya gas yang dihasilkan dari sistem *effervescent*, maka gas akan terperangkap dalam *gelyfiedhydrocolloid*, akibatnya tablet akan mengapung, meningkatkan pergerakan sediaan, sehingga akan mempertahankan daya mengapungnya (Saifullah dkk, 2007).

## ***Bio/mucoadhesive system***

Sistem *bio/mucoadhesive* merupakan suatu sistem yang menyebabkan tablet dapat terikat pada permukaan sel epitel lambung atau *mucin* dan memperpanjang waktu tinggal dilambung dengan peningkatan durasi kontak antara sediaan dan membran biologis. Konsep dasarnya adalah mekanisme perlindungan pada gastrointestinal. Daya lekat epitel dari *mucin* diketahui dan telah digunakan dalam pengembangan GDDS melalui penggunaan polimer *bio/mucoadhesive*. Perlekatan system penghantaran pada dinding lambung meningkatkan waktu tinggal terutama ditempat aksi (Chawla *et al.* 2003).

### ***Swelling system***

Bentuk sediaan ketika kontak dengan cairan lambung akan mengembang dengan ukuran yang mencegah obat melewati pilorus. Hasilnya bentuk sediaan tetap berada dalam lambung untuk beberapa waktu tertentu (Chawla *et al.* 2003).

### **C. *Matriks***

Matriks dapat digambarkan sebagai zat pembawa padat inert yang di dalamnya obat tercampur secara merata. Suatu matriks dapat dibentuk secara sederhana dengan mengempa atau menyatukan obat dengan bahan matriks bersama-sama. Umumnya, obat ada dalam persen yang lebih kecil agar matriks memberikan perlindungan yang lebih besar terhadap air dan obat berdifusi keluar secara lambat. Sebagian besar bahan matriks tidak larut dalam air meskipun ada beberapa bahan yang dapat mengembang secara lambat dalam air. Jenis matriks dari pelepasan obat dapat dibentuk menjadi suatu tablet atau butir-butir kecil bergantung pada komposisi formula (Shargel *et al.* 2005).

Matriks digolongkan menjadi 3 karakter (Lachman dkk. 1994) yaitu:

#### **1. Matriks tidak larut, inert**

Polimer inert yang tidak larut seperti polietilen, polivinil klorida dan kopolimer akrilat, etilselulosa telah digunakan sebagai dasar untuk banyak formulasi dipasaran. Tablet yang dibuat dari bahan-bahan ini didesain untuk dimakan dan tidak pecah dalam saluran cerna.

## 2. Matriks tidak larut, terkikis

Matriks jenis ini mengontrol pelepasan obat melalui difusi pori dan erosi. Bahan-bahan yang termasuk dalam golongan ini adalah asam stearat, stearil alkohol, malam carnauba dan polietilen glikol.

## 3. Matriks Hidrofilik

Sistem ini mampu mengembang dan diikuti oleh erosi dari bentuk gel sehingga obat dapat terdisolusi dalam media air. Matriks hidrofilik diantaranya adalah metilselulosa, Hidroksietil selulosa, Hidroksipropil metilselulosa, Natrium karboksimetilselulosa, Natrium alginat, Xanthan gum dan carbopol. Bila bahan-bahan tersebut kontak dengan air, maka akan terbentuk lapisan matriks terhidrasi. Lapisan ini bagian luarnya akan mengalami erosi sehingga menjadi terlarut.

Jika farmaka dicampurkan dengan bahan pembengkak hidrofil yang tidak tercerna (dalam konsentrasi tinggi >25%) dan dicetak menjadi tablet (tablet matriks hidrokoloid), maka tablet semacam itu jika kontak dengan air atau cairan pencernaan, mula-mula akan membebaskan bahan aktif secara cepat. Akan tetapi pada saat bersamaan terjadi hidrasi atau gelasi bahan lendir pada batas permukaan tablet/cairan, sehingga terbentuk perintang gel kental. Perintang ini mencegah kontak obat yang terjatuh dengan cairan pelarutnya sehingga terjadi pelambatan pelepasan obat melalui difusi dan keausan mekanis (Voight. 1995).

#### **D. *Pelepasan obat dari matriks.***

Tujuan utama dari suatu produk obat pelepasan terkendali adalah untuk mencapai suatu efek terapeutik yang diperpanjang disamping memperkecil efek samping yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma. Secara ideal, produk obat pelepasan terkendali hendaknya melepaskan obat pada suatu laju yang konstan atau laju orde nol. Setelah lepas dari produk obat, obat secara cepat diabsorpsi dan laju absorpsi akan mengikuti kinetika orde nol yang sama dengan suatu infusi obat secara intravena (Shargel *et al.* 2005).

#### **E. *Metode pembuatan.***

Pada matriks pengontrolan disolusi, ada 2 metode umum dalam menyiapkan obat - polimernya yaitu, *congealing* (pembekuan) dan *aqueous-dispersion* (dispersi cair). Dalam metode *congealing*, obat digabung dengan bahan polimer atau lilin. Lilin atau polimer-bahan obat dapat didinginkan dan mengayaknya sampai didapatkan ukuran partikel yang tepat atau bisa dilakukan *spray-congealing*.

Kawasima dkk menggunakan teknik modifikasi kumpulan agglomerat sebagai alternatif untuk metode *spray-congealing*. Dalam metode *aqueous-dispersion*, obat-polimer dicampur kemudian disebar dalam air dan akan bergabung. Biasanya, metode *aqueous-dispersion* menunjukkan angka pelepasan yang tinggi dibanding pembekuan atau penyebaran, itu

mungkin disebabkan oleh perluasan daerah atau pemasukan air (Ranade. 2004).

#### **F. Disolusi**

Disolusi adalah suatu proses melarutnya zat kimia atau senyawa obat dari sediaan padat ke dalam suatu medium tertentu. Proses ini dikendalikan oleh afinitas zat padat terhadap larutan. Selain itu disolusi juga dikatakan sebagai hilangnya kohesi suatu padatan karena aksi dari cairan yang menghasilkan suatu *disperse* homogen untuk ion atau molekuler. Kecepatan pelarutan atau laju pelarutan adalah kecepatan melarutnya zat kimia atau senyawa obat dalam suatu medium tertentu dari suatu padatan (Wagner. 1971, Sinko. 2006).

Pengungkapan hasil disolusi dapat dilakukan dengan salah-satu atau beberapa cara seperti di bawah ini:

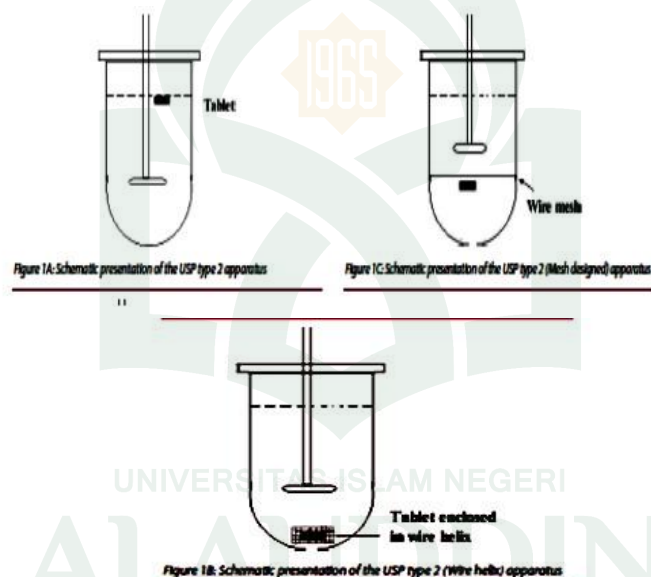
- a. Waktu yang diperlukan oleh sejumlah zat aktif yang terlarut dalam medium disolusi. Misalnya  $t_{20}$  artinya waktu yang diperlukan agar 20% zat terlarut dalam medium.
- b. Jumlah zat aktif yang larut dalam medium pada waktu tertentu. Misalnya  $C_{20}$  artinya jumlah zat yang terlarut dalam medium pada waktu  $t=20$  menit.

#### **c. *Dissolution efficiency* (DE)**

Menurut Khan dan Hayer (1973) yang dimaksud *Dissolution efficiency* adalah luas daerah dibawah kurva disolusi dibagi luas persegi empat yang menunjukkan 100 % zat terlarut pada waktu tertentu. Penggunaan

metode ini mempunyai beberapa keuntungan, antara lain dapat menggambarkan semua titik pada kurva kecepatan disolusi identik dengan pengungkapan data percobaan secara *in vivo*. Nilai yang diperoleh tergantung pada bentuk kurva yang merupakan pengutaraan dari kinetika pelarutan suatu zat yang tepat.

Disolusi yang dilakukan untuk evaluasi bentuk sediaan *floating system* bisa menggunakan beberapa alat disolusi, seperti gambar dibawah ini:

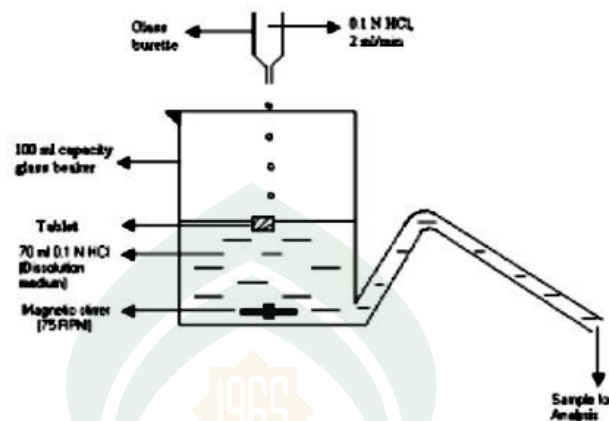


Gambar 3. *Disolution tester* untuk sediaan *floating* (Karande D *et al.* 2006)

Metode disolusi untuk sediaan *floating* yang lain dipublikasikan oleh Gohel *et al* (2004). Dalam uji disolusi *floating* ini, digunakan gelas beker yang dimodifikasi dengan menambahkan suatu saluran tempat sampling yang menempel pada dasar *bekerglass*. Medium yang

digunakan disesuaikan dengan keadaan dilambung baik pH, jumlah cairan maupun kecepatan motilitas lambung (Gohel *et al.* 2004).

Gambar desain alat disolusi Gohel dapat dilihat dibawah ini:



Gambar 4, Model *disolusion tester* dari the proposed met (Gohel *et al.*, 2004).

Pelepasan obat dari sediaan lepas lambat dengan sistem matriks, idealnya terlepas secara konstan dari awal sampai akhir atau mengikuti model kinetika orde nol. Menurut Higuchi (1963), bila banyaknya obat yang dilepas dari matriks proporsional dengan akar waktu maka dikatakan mengikuti kinetika orde nol (Pather *et al.* 1998, Robinson dan Eriksen. 1966).

Adapun kadar terdisolusi yang dipersyaratkan USP 30 untuk sediaan kapsul propranolol HCl pelepasan diperpanjang yang setara dengan 160 mg propranolol HCl dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1.2 menggunakan alat disolusi metode keranjang pada 50 rpm adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Kadar terdisolusi propranolol HCl menurut USP 30 (Anonim. 2006).

Waktu (Jam)	Kadar terdisolusi
1	Tidak lebih dari 20 %
3	Sekitar 20% - 45%
6	Sekitar 45% - 80%
12	Tidak lebih dari 80 %

Metode yang digunakan untuk membandingkan profil disolusi sediaan terbagi atas (Demirtürk. 2005, Anonim. 2007) :

- Metode statistik
- Metode model *dependent* (orde nol, orde satu, hixson crowell dll)

Metode ini didasarkan pada perbedaan fungsi matematika dari masing-masing parameter tersebut yang akan menggambarkan profil disolusinya. profil disolusi yang telah dipilih tersebut kemudian dievaluasi dengan cara mencari fungsi yang cocok pada model-model parameter tersebut.

Table 2. Model matematika yang digunakan menggambarkan kurva profil disolusi sediaan lepas lambat

Orde nol	$Q_t = Q_0 + K_t t$
Orde satu	$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_t t$
Hixson-Crowel	$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_t t$
Weibull	$\text{Log} [- \ln (1-m) ] = \beta \log (t-T) - \log T_t$
Higuchi	$Q_t = K_h \times t$
Logistik	$Q_t = A / (1 + e^{-K(\alpha-\beta)})$



c. Metode model *independent*

Metode ini digunakan pada bentuk asli data disolusinya. ada dua faktor yang digunakan dalam metode ini, faktor kemiripan ( $f_2$ ) dan faktor ketidakmiripan ( $f_1$ ). berdasarkan persyaratan *FDA* nilai faktor ketidakmiripan ( $f_1$ ) memberikan harga yang dibawah 15 (0-15), sedangkan untuk faktor kemiripan ( $f_2$ ) memberikan harga lebih besar dari 50 (50-100) yang diperoleh dari persamaan

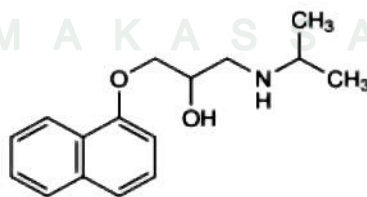
$$f_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

$$f_1 = \{ [\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t] \} \times 100$$

Keterangan :

n	=	jumlah waktu pengujian
R <sub>t</sub>	=	rata-rata kadar terdisolusi referensi tiap satuan waktu (%)
T <sub>t</sub>	=	rata-rata kadar terdisolusi yang diuji tiap satuan waktu (%)
f <sub>2</sub>	=	faktor kemiripan.
f <sub>1</sub>	=	faktor ketidakmiripan.

G. *Propranolol Hidroklorida*



Gambar 5. Rumus struktur Propranolol  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$  =295.8 (Anonim, 2007)

Propranolol HCl merupakan serbuk putih atau hampir putih: tidak berbau: rasa pahit, larut dalam 20 bagian air dan alkohol, sukar

larut dalam kloroform , praktis tidak larut dalam eter, propranolol HCl dalam bentuk larutan sangat stabil pada pH 3 dan rusak dengan cepat ketika suasana alkali, juga diabsorpsi dengan sempurna pada saluran cerna. Propranolol hidroklorida diabsorpsi dengan baik (> 90%) dari saluran cerna, tetapi bioavailabilitasnya rendah (tidak lebih dari 50%) serta mempunyai waktu paruh eliminasi yang pendek yakni berkisar antara 2-6 jam (Anonim. 1979, 2007). Panjang gelombangnya untuk *ultraviolet spectrum* pada cairan asam 288, 305, 319 nm; methanol—290, 306, 319 nm (Moffat *et al*, 2005).

Propranolol hidroklorida merupakan obat anti hipertensi yang bisa diberikan secara kombinasi maupun tunggal bekerja terhadap reseptor  $\beta$  non selektif, dengan menghambat respon stimulasi adrenergik. Metabolit aktif dari propranolol adalah 4-hidroksiprpranolol, yang mempunyai aktifitas sebagai  $\beta$ -bloker.  $\beta$  bloker awalnya menyebabkan penurunan tekanan darah melalui penurunan curah jantung. Dengan terapi kontinu, curah jantung kembali normal, tetapi tekanan darah tetap rendah karena resistensi vaskuler perifer berada pada tingkat yang lebih rendah dengan mekanisme yang belum diketahui. (Mc Evoy. 2004, Neal J.M. 2006)

Pada hipertensi diberikan dosis awal propranolol hidroklorida 40 sampai 80 mg sebanyak 2 kali sehari yang ditingkatkan jika perlu, biasanya pada batas 160 sampai 320 mg perhari. Beberapa pasien mungkin membutuhkan peningkatan sampai 640 mg perhari.

Propranolol cocok pada perawatan keadaan darurat dan tidak dianjurkan diberikan secara intravena pada hipertensi. Dosis secara terjadwal ditingkatkan antara 3-7 hari sampai respon tekanan darah maksimum dicapai. Bagaimanapun, para ahli JNC (*Joint National Committee*) menganjurkan sebuah dosis dari 40-160 mg sehari diberikan dalam 2 bagian dosis melalui tablet konvensional atau larutan oral atau 60-180 mg sekali sehari sebagai kapsul lepas lambat. Selain merekomendasikan dosis maksimum propranolol hidroklorida 480 mg perhari, para ahli masa kini ini merekomendasikan menurunkan dosis maksimum dari 160 sampai 180 mg perhari pada sediaan konvensional atau sediaan lepas lambat masing-masing. Alasan dari pengurangan dosis ini biasanya karena lebih disukai menambah obat antihipertensi lain sebagai terapi dibanding melanjutkan peningkatan dosis sejak pasien mungkin tidak tahan pada peningkatan penambahan dosis tersebut. Banyak pasien membutuhkan berminggu minggu dalam terapi sebelum efek maksimal hipotensifnya nyata terutama ketika dosis awal yang digunakan rendah. Kadang-kadang dosis 2 kali sehari menggunakan tablet konvensional atau larutan oral biasanya efektif. Beberapa pasien mungkin membutuhkan dosis yang besar atau 3 bagian dosis sehari untuk menjaga efektifitas kontrol tekanan darah sepanjang hari . Propranolol sendiri sebaiknya digunakan sebelum makan dan tidur (Anonim. 2007, Mc Evoy. 2004).

## **H. Tinjauan Islam mengenai penelitian terhadap Obat**

*Terjemahnya : Dua nikmat yang membuat manusia banyak terperdaya olehnya: nikmat sehat dan waktu luang (HR. al-Bukhari no.6412)*

Terkadang manusia mendapat kesempatan, akan tetapi ia tidak bisa memanfaatkannya karena disibukkan oleh sakitnya. Nikmat adalah kesempatan yang tidak sempurna kecuali disertai oleh adanya kesehatan, maka akan diperoleh rasa bersyukur terhadap kesehatan yang disebabkan oleh ingatan pada saat sakit karena besarnya kenikmatan tersebut (Ibrahim al-Huqail. 2007).

Pengobatan Arab pada Masa Sebelum Islam dan setelah islam atau *Thibbun nabawi* mempunyai beberapa sumber baik wahyu, pengalaman empiris Rasulullah saw., pengobatan tradisional pada masa itu disemenanjung Arab, serta sangat mungkin ilmu pengobatan dari komunitas lain telah diketahui di Mekkah dan Madinah pada masa Rasulullah saw.

Al Qur'an bukanlah buku teks kesehatan tetapi sebuah kitab bimbingan moral berisikan informasi dan pedoman dasar mengenai masalah kesehatan yang memberikan kesempatan manusia untuk melakukan penelitian dan menambah keterangan lebih detail (Kasule. 2008).

أَلَمْ تَرَوْا أَنَّ اللَّهَ سَخَّرَ لَكُمْ مَّا فِي السَّمَوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ وَأَسْبَغَ عَلَيْكُمْ نِعَمَهُ ظَهَرَ وَبَاطِنًا ﴿٢٠﴾

Terjemahnya : *Tidakkah kamu perhatikan Sesungguhnya Allah Telah menundukkan untuk (kepentingan) mu apa yang di langit dan apa yang di bumi dan menyempurnakan untukmu nikmat-Nya lahir dan batin (Q.S. Luqman/31:20).*

Menyempitkan jenis obat hanya sesuai dengan ayat-ayat Al Qur'an akan membuatnya sangat terbatas karena Al Qur'an sangat selektif dalam pengawasan secara khusus terhadap hal-hal mendetail yang memungkinkan lahan terbuka bagi manusia untuk berobservasi, mencari tanda-tanda kebesaran Allah dimuka bumi (Kasule. 2008).

Ilmu pengobatan khusus yang diajarkan Nabi Muhammad saw. adalah benar dan bermanfaat. Namun tidak akan dapat digunakan pada zaman sekarang tanpa penelitian empiris lebih lanjut dan tentunya cara yang paling sesuai untuk mendapatkan tambahan ilmu pengobatan adalah melalui penelitian dan mencari tanda-tanda kebesaran Allah di alam semesta (Kasule. 2008).

Bukhari dalam Sahihnya menceritakan 299 hadist yang secara langsung berhubungan dengan pengobatan dan salah satu hadist yang terkenal yang mendorong kita melakukan pengobatan dan penelitian adalah di bawah ini,

Terjemahnya : *Dari Abu Hurairah Ra. Dari Nabi Saw. bersabda : Allah tidak akan menurunkan penyakit kecuali Dia juga menurunkan obatnya (H.R. Al-Bukhari, VII, 12)*

Jika diagnosis dari suatu penyakit dan semua kondisi di sekitarnya jelas seperti pada zaman Rasulullah saw., maka kita tidak akan ragu mengatakan bahwa *thibbun nabawi* harus digunakan. Pada kenyataannya, sulit untuk meyakini bahwa keadaannya sama. Perubahan patologi penyakit, perubahan kelompok genetika pasien, perubahan kelompok genetika tanaman kesehatan, kondisi cuaca dan iklim adalah faktor-faktor tidak tetap yang mungkin membuat pengobatan tertentu yang direkomendasikan oleh Rasulullah saw. tidak sesuai untuk kondisi kesehatan saat ini. Kondisi waktu dan tempat telah berubah. Penggunaan acak ilmu pengobatan secara historis dapat menyebabkan penggunaan obat yang benar untuk penyakit yang salah. Bahkan ada pula permasalahan linguistik, karena makna kata-kata telah berubah. Apa yang disebut demam pada abad 1 H mungkin tidak sama seperti makna zaman sekarang. Bahkan tanaman kesehatan seperti *black seed* mungkin bukan tanaman yang sama. Oleh karena itu, kita bisa menyimpulkan bahwa ajaran dari *thibbun nabawi* hanya bisa menjadi fondasi untuk membimbing dan menguatkan penelitian ilmiah untuk terapi pengobatan yang tepat pada zaman kita (Kasule. 2008).

Banyak ayat dalam Al Qur'an yang berhubungan dengan penyakit dalam tubuh dan pikiran serta cara penyembuhannya. Al Qur'an berbicara tentang kesehatan fisik dan mental yang buruk atau penyakit hati. Al Qur'an memuat tentang *do'a* untuk kesehatan yang baik sebagaimana panduan terapi khusus seperti madu, hanya memakan

makanan yang sehat dan *halal*, menghindari makanan yang *haram* dan tidak sehat, serta tidak makan dalam jumlah yang berlebihan.

﴿يَبْنَى ٓءَآءَم ٓءُءُوآ زِيٓنَتَكُمَّ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوْا وَآشْرَبُوْا وَلَا تُسْرِفُوْا ۚ إِنَّهُ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِيْنَ﴾

Terjemahnya : *Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di setiap (memasuki) mesjid, makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan (QS. Al A'raaf/7 : 31)*

Sebagian Ulama Salaf mengatakan Allah Ta'ala telah menyatukan seluruh pengobatan pada setengah ayat ini (Ibn Katsir. 2009). Berlebih-lebihan dalam segala hal akan mendatangkan keburukan termasuk dalam hal *mubah* seperti Makan dan minum. Makan lebih dari yang dibutuhkan menyebabkan kegemukan begitupun dengan tidak makan, keduanya merusak kesehatan. Dalam pengobatan juga jika pemberian obatnya tidak tepat akan menggagalkan tujuan terapi seperti pada pemberian dosis obat yang berlebih akan menyebabkan *overdose* sedangkan jika dosis obat yang diberikan kurang maka efek terapi yang diharapkan tidak akan tercapai. Golongan obat yang memiliki waktu paruh eliminasi yang singkat sangat cocok dibuat dalam sediaan lepas lambat agar penggunaannya lebih terkontrol dan tidak berlebihan.

Rasulullah saw. Sendiri dalam beberapa sabdanya menegaskan dan memerintahkan bagi yang sakit untuk berobat serta menjelaskan bahwa

pengobatan adalah sebab kesembuhan yang disertai dengan izin Allah.

Hal ini sesuai dengan firman-Nya:

وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ ﴿٨٠﴾

Terjemahnya : *Dan apabila Aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku* (Q.S. Asy Syu'araa' / 26 : 80).

Obat tidak lain hanyalah sebab yang diciptakan Allah swt. sebagai sarana untuk mendapatkan kesembuhan dan sebagai media ikhtiar demi mematuhi sunnatullah atau hukum alam yang berlaku karena sesungguhnya penyakit merupakan bagian dari cobaan yang mengandung banyak faedah bagi seorang muslim, tetapi mayoritas manusia tidak mengetahuinya. Diantara faedah tersebut yaitu menjadi penyebab kembalinya hamba kepada Rabb mereka, yaitu pada saat Dia menghendaki kebaikan terhadap mereka. Karena inilah, Allah swt. berfirman:

وَلَقَدْ أَرْسَلْنَا إِلَىٰ أُمَمٍ مِّن قَبْلِكَ فَأَخَذْنَاهُم بِالْبَأْسَاءِ وَالضَّرَّاءِ لَعَلَّهُمْ  
يَتَضَرَّعُونَ ﴿٤٢﴾

Terjemahnya : *Dan Sesungguhnya kami Telah mengutus (rasul-rasul) kepada umat-umat yang sebelum kamu, Kemudian kami siksa mereka dengan (menimpakan) kesengsaraan dan kemelaratan, supaya mereka memohon (kepada Allah) dengan tunduk merendahkan diri* (Q.S. Al An'am/6 : 42).

Sakit juga akan mengangkat derajat dan menambah kebaikan, dalil tentang hal itu adalah hadits 'Aisyah *radhiyallahu 'anha*, ia berkata,

Sesungguhnya aku mendengar Rasulullah saw. bersabda:



*Terjemahnya : Tidak ada seorang muslimpun yang tertusuk duri, atau yang lebih dari itu, melainkan ditulis untuknya satu derajat dan dihapus darinya satu kesalahan" (HR. Muslim no. 2572).*

Penyakit akan mengingatkan hamba terhadap nikmat kesehatan sebab terkadang seseorang akan terlena dengan kesehatan dalam waktu yang panjang, sehingga ia melupakan bertafakkur tentang kebesaran nikmat ini dan lalai dari bersyukur kepada Allah swt. maka ia dicoba dengan sakit, sehingga mengenal kadar yang besar tersebut, karena sakit membuatnya tidak bisa memperoleh kepentingan agama dan dunia.

### **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### ***A. Alat dan bahan***

##### **1. Alat**

Alat-alat gelas, blender (*National*), pengayak mesh 14 dan 16, timbangan analitik (*AND*), alat uji disolusi (*Omron E5CS*), spektrofotometer UV-Vis (*Jenway 6505*), Oven (*Memmert*), stopwatch.

##### **2. Bahan :**

Propranolol HCl (*Kimia Farma*), nata kelapa, cangkang kapsul, Aquades, Asam klorida 0,1 N, Polyvinil pirolidon (PVP), Polysorbat 80, Talkum, Magnesium stearat, Alkohol 96%.

#### ***B. Metode kerja***

##### **1. Pengambilan Sampel.**

Sampel berupa nata kelapa lembaran diperoleh di pasar sentral Kota Makassar

##### **2. Pengolahan Sampel.**

###### **a. Penyiapan sampel**

Nata kelapa sebanyak 10 lembar atau kurang lebih 5 kg dicuci hingga bersih dengan indikator pH air bilasan terakhirnya netral. Kemudian ditiriskan.

### b. Pembuatan matriks

Nata kelapa yang telah dinetralkan pHnya kemudian dipotong-potong dengan ukuran  $2 \times 2$  cm lalu dihaluskan dengan blender sampai menjadi bubur dan dikeringkan pada suhu  $60^{\circ}\text{C}$  selama 24 jam di oven kemudian ditimbang. Serbuk yang telah kering diayak dengan ayakan mesh 60 yang selanjutnya disebut sebagai matriks selulosa nata kelapa.

### 3. Racangan formula

Formula dibuat dengan dua cara dimana formula I dibuat dengan mencampur secara fisik propranolol HCl dengan selulosa nata kelapa sedangkan formula II dibuat dengan menjerap propranolol HCl ke dalam selulosa nata kelapa untuk selanjutnya dibuat granul.

Tabel 3. Rancangan formula Granul lepas lambat propranolol HCl menggunakan matriks dari selulosa nata kelapa.

Bahan	Fungsi	Formula	
		I	II
Propranolol HCl	Zat aktif	120 mg	120 mg
Selulosa nata kelapa	Matriks	100 mg	100 mg
PVP	Pengikat	2%	2%
Polysorbat 80	Pembasah	-	0.1 mL
Talkum	Pelicin	2%	2%
Mg. stearat	Pelincir	0.25%	0.25%

### 4. Pembuatan granul lepas lambat propranolol HCl

Granul propranolol HCl lepas lambat diformulasi secara granulasi basah dengan dua cara :

#### a. Fisik

Ditimbang semua bahan yang diperlukan. Pembuatan granul dilakukan dengan cara mencampurkan propranolol HCl dengan

selulosa nata kelapa hingga homogen kemudian digranulasi dengan mencampurkan PVP 2% dalam alkohol 96% sebanyak 100mL hingga terbentuk massa granul basah, diayak dengan ayakan mesh 14, dan dikeringkan selama 24 jam dalam oven pada suhu 50-60°C . Granul kering kemudian diayak dengan ayakan mesh 16, ditambahkan Talkum dan Magnesium stearat kemudian dimasukkan dalam cangkang kapsul yang sesuai sebanyak 225.64mg.

#### **b. Penjerapan**

Pembuatan granul pada metode ini diawali dengan penjerapan propranolol HCl pada selulosa dengan cara propranolol HCl dilarutkan dalam air suling lalu ditambahkan polysorbat 80, selanjutnya larutan tersebut diteteskan ke serbuk selulosa nata kelapa, didiamkan selama 3-4 jam. Hasil penjerapan tadi kemudian diuapkan di oven pada suhu 50-60°C selama 24 jam. Setelah kering, serbuk tersebut digranulasi dengan cara yang sama pada metode pembuatan formula campuran fisik.

### **5. Evaluasi granul**

#### **a. Pengujian kadar air.**

Kadar air dinyatakan sebagai “ Moisture Content” (MC) dimana ditentukan dengan cara ditimbang granul mula-mula (W) dan granul yang telah kering (W1) yang dihitung menggunakan rumus :

$$\% \text{ MC} = \frac{W-W1}{W1} \times 100\%$$

Susut pengeringan dinyatakan sebagai “ Loss On Drying “, yang dihitung menggunakan rumus :

$$\% \text{ LOD} = \frac{W - W_1}{W} \times 100\%$$

b. Pengujian sifat alir granul dan sudut diam

Granul dengan bobot ternilai (w) dimasukkan ke dalam corong uji waktu alir (t). Penutup corong dibuka sehingga granul keluar dan ditampung pada bidang datar. Waktu alir (t) granul dicatat kemudian ditentukan kecepatan alir granul (v) dengan rumus;

$$v = \frac{w}{t}$$

Sudut diam ( $\alpha$ ) dihitung dengan mengukur diameter (d) timbunan granul dan tinggi kerucut granul (h) yang keluar dari mulut corong menggunakan rumus:

$$\tan \alpha = \frac{2h}{d}$$

c. Pengujian Bobot Jenis.

1) Bobot Jenis (BJ) nyata

Beberapa bagian massa cetak ditimbang, kemudian dimasukkan ke dalam gelas ukur 100 ml. Volume awal granul dicatat. BJ nyata adalah berat granul (m) dibagi dengan volume awal granul (vg).

$$\text{BJ Nyata} = \frac{m}{vg}$$

## 2) Bobot Jenis (BJ) mampat

Granul dimasukkan ke dalam gelas ukur seratus mililiter. Setelah dilakukan penentuan kerapatan nyata di atas kemudian ketuk-ketukan gelas ukur tersebut 60 - 100 kali atau hingga volume granul konstan.

BJ mampat adalah berat granul (m) dibagi dengan volume granul konstan (vk).

$$\text{BJ Mampat} = \frac{m}{vk}$$

## 6. Disolusi

### 1) Pembuatan larutan disolusi

Larutan disolusi (cairan lambung buatan tanpa pepsin (HCl 0.1 N)) dibuat dengan melarutkan 2 gram NaCl P dalam 7 mL HCl P dan air Suling secukupnya hingga 1000 mL. Diukur larutan pada pH 1,2

### 2) Penentuan $\lambda$ maksimum

Larutan baku propranolol HCl diencerkan sampai diperoleh konsentrasi 20 bpj, hasil pengenceran tersebut kemudian diukur dengan spektrofotometri UV-Vis pada rentang panjang gelombang 285-295 nm. Panjang gelombang yang memberikan nilai serapan maksimum kemudian disebut  $\lambda$  maksimum.

### 3) Pembuatan larutan untuk kurva baku

Sebanyak 100 mg Propranolol HCl dilarutkan dalam 100,0 mL air suling (1000 bpj). Diencerkan sampai diperoleh konsentrasi 8, 20, 30, 80 dan 120 bpj.

#### 4) Pembuatan kurva baku

Diukur nilai serapan dari masing-masing pengenceran 8, 20, 30, 80 dan 120 bpj pada  $\lambda$  maksimumnya, kemudian dibuat persamaan kurva baku dengan menghubungkan nilai serapan (y) dan konsentrasi larutan baku (x) dalam persamaan garis lurus,  $y = a + bx$ .

#### 5) Uji Disolusi

Kapsul yang berisi granul lepas lambat yang setara dengan 120mg propranolol HCl dimasukkan ke dalam keranjang alat disolusi (model keranjang), yang berisi media disolusi cairan lambung buatan tanpa pepsin sebanyak 900 mL dengan suhu  $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$  dengan kecepatan 50 rpm selama 8 jam. Larutan disampling sebanyak 10 mL pada waktu tertentu (menit ke 15, 30, 60, 120, 180, 240, 360 dan 480). Setiap pengambilan larutan contoh, segera ditambahkan kembali kedalam labu disolusi larutan media disolusi yang baru dengan volume dan suhu yang sama. Larutan sampling kemudian diukur absorbannya dengan spektrofotometer UV-Vis. Kadar zat yang terdisolusi ditetapkan berdasarkan kurva baku.

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Penelitian

Telah dilakukan pembuatan dan evaluasi granul penjerapan propranolol HCl dan campuran fisik propranolol HCl menggunakan matriks selulosa nata kelapa dengan hasil sebagai berikut :

##### 1. Hasil Evaluasi Granul

###### a. Kadar air

Tabel 4. Hasil pengujian kadar air

Formula	Bobot granul mula-mula (g)	Bobot granul kering (g)	% MC	% LOD
Campuran Fisik	10.33	10.1210	3.31	3.20
Penjerapan	14.2	13.7510	3.49	3.37

###### b. Sudut Istirahat

Tabel 5. Hasil pengukuran sudut istirahat

Formula	Tinggi (h) timbunan granul (mm)	Diameter (d) timbunan granul (mm)	Tan $\alpha$	$\alpha$ (°)
Campuran Fisik	5.1	59.33	0.17	9.76
Penjerapan	6.17	57.33	0.22	12.1



### c. Kecepatan Alir

Tabel 6. Hasil pengujian kecepatan alir

Formula	Bobot granul (g)	Waktu alir (detik)	Kecepatan alir (g/detik)
Campuran Fisik	1.3	0.98	1.07
Penjerapan	4,3	1.1	1.61

### d. Bobot Jenis Mampat

Tabel 7. Hasil pengujian bobot jenis mampat

Formula	Bobot granul (g)	Volume awal (Vo) (ml)	Volume mampat (ml)	Bobot Jenis mampat (g/ml)
Campuran Fisik	1.76	10	8,6	0.2
Penjerapan	2.64	10	8	0.3

## 2. Penentuan panjang gelombang maksimum Propranolol HCl

Penentuan panjang gelombang maksimum Propranolol HCl dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1.2 memberi nilai serapan maksimum pada panjang gelombang 289 nm.

## 3. Pembuatan kurva baku Propranolol HCl

Pada pembuatan kurva baku cairan lambung buatan Propranolol HCl diperoleh persamaan garis lurus  $y = 0.0056x + 0.0921$  dengan koefisien korelasi  $(r) = 0.9703$ . Hasilnya dapat dilihat di lampiran

**4. Kadar Propranolol HCl yang terdisolusi dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1.2**

Tabel 8. Kadar Propranolol HCl yang terdisolusi

Waktu (Menit)	Kadar rata-rata propranolol HCl yang terdisolusi (%)	
	Formula campuran fisik	Formula penyerapan
15	88.4	80.9
30	90.7	68.4
60	89.9	75.8
120	91.3	74.7
180	92.1	71.4
240	91.6	64.2
300	94.5	64.2
360	92.8	82.2
420	91.0	85.8
480	93.4	69.9

Tabel 9. Hasil perbandingan faktor kemiripan ( $f_2$ ) profil disolusi formula campuran fisik dan penyerapan terhadap profil disolusi orde nol

Keterangan	Orde nol	Formula campuran fisik	Formula penyerapan
Kadar propranolol terdisolusi dalam 6 jam	45%-80%	92.83%	82.24%
Faktor kemiripan ( $f_2$ )	-	14.81	8.70
Fitting ke orde nol $Y = a + bx$			
a	2.5	89.91	72.99
b	6.55	0.0076	0.0034
$R^2$	0.9912	0.508	0.0058

Tabel 10. Hasil perbandingan faktor kemiripan ( $f_2$ ) profil disolusi formula campuran fisik terhadap formula penjerapan.

Keterangan	Formula penjerapan	Formula campuran fisik
Kadar propranolol terdisolusi dalam 6 jam	82.24%	92.83%
Faktor kemiripan ( $f_2$ )	-	35.41111
Fitting ke orde nol $Y = a + bx$ a b $R^2$	72.99 0.0034 0.0058	89.91 0.0076 0.508

## B. Pembahasan

Pada penelitian ini dibuat granul dengan menggunakan matriks selulosa nata kelapa yang memiliki daya mengembang tinggi dalam dua formula yaitu formula campuran fisik dan penjerapan dalam matriks selulosa nata kelapa. Propranolol HCl yang digunakan dalam penelitian ini memiliki waktu eliminasi yang pendek 2-6 jam, sifat yang tidak stabil pada cairan usus tetapi sangat stabil pada cairan lambung membuatnya cocok diformulasi sebagai sediaan *Gastroretentive* metode *Floating non-effervescent system* yang akan mempertahankan keberadaannya lebih lama di lambung sehingga pelepasannya bertahap dan lebih lama (Ansel, dkk.

2008, Saifullah dkk, 2007). Selulosa nata kelapa dipilih untuk menjerap bahan obat karena memiliki sifat daya mengembang yang tinggi dan melayang pada cairan.

Dua formula granul propranolol HCl dibuat secara granulasi basah, formula campuran fisik maupun penjerapan. Tujuan dari perbedaan formula tersebut adalah untuk mengetahui apakah memang terjadi perbedaan pada profil disolusi antara propranolol HCl yang dijerap dalam selulosa nata kelapa dengan dicampur secara fisik.

Kandungan lembab granul (% MC) untuk formula fisik 3.31% dan formula penjerapan 3.491% seperti disajikan pada tabel 4. Persyaratan kandungan lembab granul yang baik 2 - 5%. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa dari kedua formula memenuhi persyaratan untuk kandungan lembab. Kandungan air yang sangat lembab menyebabkan kesulitan pada saat pengempaan karena mengurangi konsistensi tablet yang dihasilkan.

Kadar air granul dapat mempengaruhi kecepatan alir granul tersebut. Sebaliknya kandungan lembab yang tinggi dapat menyebabkan ketidakstabilan dari granul yang dapat dilihat dari perubahan penampilan fisik, warna, bau, rasa, dan tekstur dari granul tersebut, sedangkan hal lain perubahan kimia juga dapat terjadi yang tidak dibuktikan sendiri dan hanya dapat dipastikan melalui analisis kimia (Ansel. 2008)

Nilai sudut istirahat dari granul mempengaruhi kecepatan aliran granul. Sudut istirahat granul yang diperoleh disajikan pada tabel 5. Untuk formula fisik  $9.76^\circ$  sedangkan untuk formula penjerpan  $12.145^\circ$ . Syarat nilai sudut istirahat ( $\alpha$ ) granul yaitu  $20^\circ < \alpha < 40^\circ$  (Banker G.S. dan Anderson N.R., 1994). Jika sudut istirahat  $< 20^\circ$  atau  $\geq 40^\circ$  maka akan menghasilkan granul dengan daya alir rendah. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa dari kedua formula diatas tidak ada yang memenuhi persyaratan sudut istirahat. Adapun kegunaan dari daya alir untuk granul yaitu pada waktu proses pengemasan akan mempengaruhi keseragaman bobot tiap kemasan dari sediaan tersebut.

Sudut istirahat dari granul akan mempengaruhi kecepatan alir dari granul, sedangkan kecepatan alir dari granul juga berhubungan dengan proses pada saat pengemasan dan proses pengempaan untuk menjadi tablet. Kecepatan alir granul yang diperoleh disajikan pada tabel 6. Untuk formula fisik 1.0694 g/detik sedangkan formula penjerapan 1.60746. Dari hasil diatas menunjukkan bahwa kedua formula memiliki kecepatan alir yang sangat sukar mengalir karena nilainya  $< 1.6$ . Kualitas suatu sediaan granul ditandai dengan kecepatan alir yang baik. Semakin besar kecepatan alir dari suatu granul, maka semakin baik granul tersebut. Granul dengan kelembaban yang tinggi akan menyebabkan kecepatan aliran rendah karena granul tersebut sebagian akan melengket di *hooper*. Rendahnya

daya alir granul juga disebabkan matriks selulosa nata kelapa yang digunakan tersebut mudah menyerap air.

Bobot jenis mampat untuk semua granul bervariasi. Bobot jenis mampat berguna pada saat granul akan dikempa menjadi tablet. Dari hasil pengujian yang disajikan pada tabel 7 diketahui bahwa untuk formula fisik 0.2041g/ml dengan nilai kompresibilitas 14% sedangkan formula penjerapan 0.3302 g/ml dengan nilai kompresibilitas 20%. Hal ini membuktikan bahwa dari kedua formula tersebut yang memenuhi persyaratan kompresibilitas yang ditentukan yaitu formula fisik saja dengan persyaratan kadar pemampatan yaitu  $< 20\%$  (Voight. 1994). Adapun perbedaan bobot jenis mampat pada dua formula tersebut kemungkinan disebabkan adanya perbedaan ukuran partikel granul sehingga menyebabkan perbedaan ruang kosong antar partikel.

Secara ideal, produk obat pelepasan terkendali hendaknya melepaskan obat pada suatu laju yang konstan atau laju orde nol. Setelah lepas dari produk obat, obat secara cepat diabsorpsi dan laju absorpsi akan mengikuti kinetika orde nol yang sama dengan suatu infusi obat secara intravena (Shargel *et al.*, 2005).

Hasil uji disolusi *in vitro*nya terhadap kinetika orde nol seperti pada tabel 9, kedua formula tersebut memiliki harga faktor kemiripan ( $f_2$ )  $< 50$ . Formula yang diharapkan mirip pelepasannya dengan kinetika orde nol seharusnya memberikan harga faktor kemiripan ( $f_2$ )  $> 50$  atau antara

50-100 dan menunjukkan profil disolusi linear yang ditunjukkan dengan harga koefisien korelasinya ( $R^2$ ) mendekati harga koefisien korelasi orde nol, serta dapat melepaskan obat sekitar 45% - 80% pada jam ke 6 sesuai dengan kadar disolusi orde nol yang tertera pada *USP* 30. Oleh karena harga faktor kemiripan kadar terdisolusi kedua formula  $< 50$  maka profil disolusi dari keduanya tidak mengikuti kinetika orde nol.

Kurva kadar terdisolusi dari masing-masing formula memperlihatkan kadar terdisolusi lebih dari 80 % pada menit yang ke 15. Ukuran partikel matriks yang seragam mengakibatkan pelepasannya bersamaan pada satu waktu. Berbeda jika ukuran partikelnya tidak seragam, pelepasan obatnya akan bertahap dan tidak bersamaan sesuai dengan ukuran partikel matriksnya. Begitupun pada menit ke 60, kadar propranolol HCl yang terdisolusi lebih dari yang dipersyaratkan *USP* 30 yaitu tidak lebih dari 26 % atau 32 mg. Tingginya kadar terdisolusi pada menit-menit awal tersebut khususnya pada formula penjerapan disebabkan tidak dilakukannya pencucian matriks hasil penjerapan larutan obat yang telah dikeringkan sehingga kadar terdisolusi pada menit-menit awal tersebut tidak hanya propranolol HCl yang terjerap didalam matriks tetapi juga yang berada diluar matriks atau yang tidak terjerap.

Hasil persamaan kurva jumlah propranolol terdisolusi versus waktu terlihat bahwa profil disolusi kedua formula berbeda. Apabila kurva tersebut di regresi linear, maka harga *slope* merupakan harga kecepatan

propranolol terdisolusi (%) per satuan waktu (menit) Persamaan regresinya sebagai berikut:

Formula campuran fisik :  $Y = 0.0076x + 89.909$ ,  $R^2 = 0.508$

Formula penjerapan :  $Y = 0.0034x + 72.994$ ,  $R^2 = 0.0058$

Harga *slope* formula campuran fisik lebih besar dibanding formula penjerapan yang berarti bahwa kecepatan kadar terdisolusi pada formula campuran fisik lebih besar dibanding formula penjerapan. Hal ini diperkuat dengan hasil perbandingan faktor kemiripan ( $f_2$ ) formula campuran fisik terhadap formula penjerapan yang memberikan harga  $< 50$ . Dapat disimpulkan bahwa terjadi perbedaan profil disolusi dari keduanya. Ini disebabkan pada formula penjerapan, zat obat terperangkap dalam matriks sehingga terjadi hambatan pelepasan obat. Matriks tersebut melepaskan obatnya melalui prinsip pengembangan ( *swelling* ) yang diikuti dengan difusi. Setelah rantai – rantai polimer mengembang maka zat aktif akan dengan mudah berdifusi dimana difusi terjadi ketika sebuah obat atau zat aktif mengalir melalui pori – pori yang terdapat pada matriks polimer atau melalui ruangan antar rantai – rantai polimer. Ukuran pori di dalam matriks polimer yang seragam serta ketebalan matriks yang tidak berubah menyebabkan proses pelepasan obat berjalan konstan sepanjang periode tertentu.

Fluktuasi kadar terdisolusi dari kedua formula yang diperlihatkan pada tabel 8 terjadi karena keberagaman jumlah kadar obat pada tiap



lapisan matriks selulosa nata kelapa sehingga pelepasannya banyak pada waktu tertentu namun diwaktu yang berikutnya pelepasannya sedikit.



## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### ***A. Kesimpulan***

Berdasarkan pada hasil penelitian, dan maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Selulosa nata kelapa kurang efektif digunakan sebagai matriks dalam formulasi granul lepas lambat propranolol HCl
2. Profil disolusi granul lepas lambat propranolol HCl formula campuran fisik dan metode penjerapan, tidak mengikuti kinetika disolusi orde nol dengan faktor kemiripan ( $f_2$ ) memberikan harga  $< 50$ .

#### ***B. Saran***

1. Diharapkan penelitian ini dapat dijadikan sebagai referensi bagi peneliti berikutnya.
2. Sebaiknya dilakukan pengujian dengan variasi bahan aktif dalam bobot matriks yang tetap.

### DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 1979. *Farmakope Indonesia edisi III*. Jakarta : Departemen Kesehatan RI.
- Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia, edisi IV*, Jakarta : Departemen Kesehatan RI.
- Anonim. 1999. *Farmakologi dan Terapi*, Bagian Farmakologi FK UI. Jakarta: Gaya Baru.
- Anonim. 2003. *memproduksi nata de coco* : direktorat pendidikan menengah kejuruan direktorat jenderal pendidikan dasar dan menengah departemen pendidikan nasional): <http://www.google.co.id/>. Diakses 5 februari 2010
- Anonim. 2006. *USP 30-NF25*, The United States Pharmacopeial Convention.
- Anonim., 2007. *Martindale 35: The Complete drug Reference*: The Pharmaceutical Press,
- Anonim. 2007. *Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Fishers Lane Rockville, MD U.S.A <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>. Diakses 25 februari 2010
- Ansel, C, Howard dkk. 2008. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Jakarta : UI Press,
- Bergonia H.A. 1982. *Reverse osmosis of coconut water through cellulose acetat membrane*, Proceedings of the second ASEAN workshop Membrane Technology,
- Chawla, G., Gupta, P., 2003. Koradadia, V., Bansal, A. K., *Gastroretention: A Means to Address Regional Variability in Intestinal Drug Absorption, Pharmaceutical Technology*, 50-60, <http://www.pharmtech.com> Diakses 5 mei 2010
- Demirtürk Esra, Levent Öner. 2005. *Journal of Faculty of Pharmacy: Evaluation of in Vitro Dissolution Profile Comparison Methods of Immediate Release Gliclazide Tablet Formulations*. Hacettepe University: Ankara Turkey

- Departemen Agama RI. 2002. *Al Qur'an dan Terjemahnya*. Jakarta: CV. Darus Sunnah
- Devisseut J et al.,1993.,*Farmasetika 2 Biofarmasi* edisi kedua., Surabaya: Airlangga university Press.
- Gohel, M. C., Mehta, P. R., Dave, R. K., Bariya, N. H., 2004. *A More Relevant Dissolution Method For Evaluation of Floating Drug Delivery System*, Dissolution Technologies, Vol. 11, Issue 4, 22-26,
- Hatfield, R.D, 1989. *The effects of barley, unmolases supplements on organic matter, nitrogen and fibre digestibility*. Agron. J. Vol. 81:33-38,
- Hernaman Iman, Kurnia A. Kamil dan Novi Mayasari, M. Agus Salim, 2009. *Dampak Nata De Coco dalam Ransum Mencit (Mus musculus) terhadap Metabolisme Lemak dan Penyerapan Mineral*:[http://pustaka.unpad.ac.id/wpcontent/uploads/2009/09/dampak\\_nata\\_de\\_coco\\_dalam\\_ransum\\_mencit.pdf](http://pustaka.unpad.ac.id/wpcontent/uploads/2009/09/dampak_nata_de_coco_dalam_ransum_mencit.pdf). Diakses 21 februari 2010
- <http://www.pustaka-deptan.go.id/bppi/lengkap/sekampadi.pdf>. Diakses 15 februari 2010
- Higuchi, T, 1963. *Mechanism of Sustained-Action Medication, Theoretical Analysis of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices*, J. Pharm. Sci., Vol. 52, No. 12, 1145-1149,
- Ibn Katsir. Ismail bin Umar. 2009. *Tafsir Ibnu Katsir*. Jakarta: Pustaka Imam Syafi'i
- al-Huqail, Ibrahim bin Muhammad. 2007. *Faedah-Faedah Sakit*, Maktab Dakwah Dan Bimbingan Jaliyat Rabwah. Islamhouse.com
- Jamas. Sinskey, A., S., and D. Easson, 1986. *Biotechnology in Food Processing*, pp. 73-114, Noyes Publication, New Jersey,
- Jonas,. 2004. *Nata de Coco (Coconut gle) : A healthy satisfaction*. <http://www.jonas.com.ph/nata.html>, Diakses 5 juni 2010
- Karande. Atul D., Pramod G.Yeole, 2006. *Comparative Assessment of Different Dissolution Apparatus for Floating Drug Delivery Systems*: [www. Dissolution Technologies.com](http://www.DissolutionTechnologies.com), Diakses 8 Juni 2010.
- Kasule, Omar Hasan. 2008. *Pengobatan Ala Nabi*. Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang. <http://omarkasule.tripod.com>. Diakses 8 Juni 2010

- Kibbe, Arthur H. 2000. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 3<sup>th</sup> edition*, Wasington DC : Publishing by American Assosiation,
- Krystynowicz, ,2001. *Biosynthesis of Bacterial Cellulose and its Potential Application In The Different Industries*, <http://www.biotechnology.pl.com/scienc e/krystynomcz.htm>. Diakses 5 februari 2010
- Lachman, Leon, *Terapi dan Praktek Farmasi Industri 2*. Jakarta : UI Press.
- Lipidus, H., Lordi, N. G, 1968, *Drug Release From Compressed Hydrophilic Matrices*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1292-1301, 2008.
- Martin, Alfred S, 1993. *Farmasi Fisik edisi II*, Jakarta: UI-Pres,
- McDonald, P., R.A. Edward and J.F.D. Greenhalg, 1988. . *Animal Nutrition Forth Ed*. Logman Scientific and Technical and John Willey & Sons, Inc. New York,
- Mc Evoy, Gerald, 2004.. *AHFS Drug Information: Amer Soc of Health System*,
- Moffat . Anthony C, M David Osselton, Brian Widdop, 2005. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, pharmaceutical press: Britain,
- Neal. M.J, 2002.. *At a Glance Farmakologi Medis* edisi kelima, Jakarta:Penerbit Erlangga,
- Nopianto. Eko, 2009.. *Pengetahuan bahan agroindustri, Selulosa* :<http://eckonopianto.blogspot.com>, Diakses 3 Maret 2010.
- Pather, S. I., Russel, I., Syce, J. A., Neau, S. H, 1998. *Sustained release theophylline by direct compression. Part I. Formulation and in vitro testing. Int. J. Pharm.* Vol. 164, 1-10,
- Pisesidharta E, Zulfikar, B. Kuswandi, 2009 ,*Preparasi Membran Nata De Coco-Etilendiamin Dan Studi Karakteristik Pengikatannya Terhadap Ion Cu<sup>2+</sup>* , Jurusan Kimia Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember <http://grahacendikia.wordpress.com/2009/04/22/preparasi-membran-nata-de-coco-etilendiamin-dan-studi-karakteristik-pengikatannya-terhadap-ion-cu2/>, Diakses 3 Februari 2010
- Putro laksono andhi dkk,[http://www.analitik.chem.its.ac.id/attachments/01\\_06%20Andhi%20LP.pdf](http://www.analitik.chem.its.ac.id/attachments/01_06%20Andhi%20LP.pdf). Diakses 3 Maret 2010

- Ranade ,Vasant V. and Mannfred A. Hollinger, 2004. *Drug Delivery Systems* Second Edition., Boca Raton London New York Washington, D.C. :CRC PRESS,
- Robinson, J. R., Eriksen, S. P, 1966.. Theoretical formulation of sustained release dosage forms. *J.Pharm. Sci.*,Vol. 55, No. 11, 1254-1263,
- Saifullah.S.T.N. dkk, 2007,*Profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat dengan sistem floatingmenggunakan matriks methocel K15M*:Majalah Farmasi Indonesia, 18(1), 48 – 55,
- Shargel, L., Yu A, 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi kedua. Surabaya, Airlangga UniversityPress,
- Trade and Environment Database, 2004. *Nata de coco Boom and the Philipphines*.<http://www.american.edu/projects/mandala/TED/coconut.htm>, Diakses 5 februari 2010
- Voight.R, 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, cetakan kedua, Yogyakarta: Gadjah Mada University Press,
- Wagner, J.G., Pennarouski, W 1971. *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacocinetics*, first edition, Hamilton: Drug Inelengence Publication,
- Widia, I.W, 1984. *Mempelajari Pengaruh Penambahan Skim Milk, Air Kelapa, Jenis Gula dan Mineral pada Pembuatan Nata de Coco*. Karya Ilmiah, Institut Pertanian Bogor,
- Yanuar Arry, Eka Rosmalasari, dan Effionora Anwar, 2003. *Preparasi dan Karakterisasi Selulosa Mikrokrystal dari nata de coco untuk Bahan Pembantu Pembuatan Tablet*, <http://www.istecs.org>,Institute for Science and Technology Studies (ISTECS),

### Lampiran 1. Tabel hasil penelitian.

Tabel 11. Nilai serapan Propranolol HCl dalam medium cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1.2.

C (bpj)	A (Serapan)
8	0.144
20	0.21
40	0.32
80	0.481
100	0.701

Persamaan garisnya :

$$Y = a + bx$$

$$a = 0.0921$$

$$b = 0.0056$$

$$R^2 = 0.9703$$

Tabel 12. Nilai serapan hasil disolusi Granul Propranolol HCl dalam medium cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1.2.

Waktu (menit)	Perlakuan	Nilai serapan	
		F I	F II (pengenceran 10 X)
15	1	0.782	0.153
	2	0.722	0.152
<b>Rata-rata</b>		<b>0.752</b>	<b>0.1525</b>
30	1	0.782	0.142
	2	0.722	0.143
<b>Rata-rata</b>		<b>0.752</b>	<b>0.1425</b>
60	1	0.765	0.141
	2	0.732	0.154
<b>Rata-rata</b>		<b>0.7485</b>	<b>0.1475</b>
120	1	0.761	0.143
	2	0.742	0.149
<b>Rata-rata</b>		<b>0.7515</b>	<b>0.146</b>
180	1	0.759	0.146
	2	0.742	0.14
<b>Rata-rata</b>		<b>0.7505</b>	<b>0.143</b>
240	1	0.765	0.139
	2	0.714	0.135
<b>Rata-rata</b>		<b>0.7395</b>	<b>0.137</b>
300	1	0.763	0.141
	2	0.745	0.132
<b>Rata-rata</b>		<b>0.754</b>	<b>0.1365</b>
360	1	0.751	0.147
	2	0.717	0.152
<b>Rata-rata</b>		<b>0.734</b>	<b>0.1495</b>
420	1	0.73	0.15
	2	0.697	0.153
<b>Rata-rata</b>		<b>0.712</b>	<b>0.1515</b>
480	1	0.755	0.144
	2	0.694	0.134
<b>Rata-rata</b>		<b>0.7245</b>	<b>0.139</b>

Keterangan :

**F I** : Formula fisik

**F II** : Formula penjerapan



Tabel 13. Kadar (mg) terdisolusi tiap satuan waktu.

Waktu (menit)	Perlakuan	Kadar (mg)	
		F I	F II
15	1	0.123196	0.10875
	2	0.112482	0.106964
<b>Rata-rata</b>		<b>0.117839</b>	<b>0.107857</b>
30	1	0.123196	0.089107
	2	0.116054	0.090893
<b>Rata-rata</b>		<b>0.119625</b>	<b>0.0989285</b>
60	1	0.120161	0.087321
	2	0.114268	0.110536
<b>Rata-rata</b>		<b>0.1172145</b>	<b>0.0989335</b>
120	1	0.119446	0.090893
	2	0.116054	0.101607
<b>Rata-rata</b>		<b>0.11775</b>	<b>0.09625</b>
180	1	0.119089	0.09625
	2	0.116054	0.085536
<b>Rata-rata</b>		<b>0.1175715</b>	<b>0.090893</b>
240	1	0.120161	0.08375
	2	0.111054	0.076607
<b>Rata-rata</b>		<b>0.1156075</b>	<b>0.0801785</b>
300	1	0.119804	0.087321
	2	0.116589	0.07125
<b>Rata-rata</b>		<b>0.1181965</b>	<b>0.0792855</b>
360	1	0.117661	0.098036
	2	0.111589	0.106964
<b>Rata-rata</b>		<b>0.114625</b>	<b>0.1025</b>
420	1	0.113911	0.103393
	2	0.108018	0.10875
<b>Rata-rata</b>		<b>0.1109645</b>	<b>0.1060715</b>
480	1	0.118375	0.092679
	2	0.107482	0.074821
<b>Rata-rata</b>		<b>0.1129285</b>	<b>0.08375</b>

Keterangan :

F I : Formula fisik

F II : Formula penjerapan

Tabel 14. Persentase kadar terdisolusi tiap satuan waktu.

Waktu (menit)	Perlakuan	Kadar terdisolusi (%)	
		F I	F II
15	1	92.4	81.6
	2	84.4	80.2
<b>Rata-rata</b>		<b>88.4</b>	<b>80.9</b>
30	1	93.4	67.7
	2	87.9	69.1
<b>Rata-rata</b>		<b>90.7</b>	<b>68.4</b>
60	1	92.2	67.1
	2	87.6	84.6
<b>Rata-rata</b>		<b>89.9</b>	<b>75.8</b>
120	1	92.6	70.5
	2	89.9	78.8
<b>Rata-rata</b>		<b>91.3</b>	<b>74.7</b>
180	1	93.4	75.3
	2	90.9	67.6
<b>Rata-rata</b>		<b>92.1</b>	<b>71.4</b>
240	1	95.2	66.7
	2	88.1	61.6
<b>Rata-rata</b>		<b>91.6</b>	<b>64.2</b>
300	1	95.9	70.1
	2	93.2	58.2
<b>Rata-rata</b>		<b>94.5</b>	<b>64.2</b>
360	1	95.3	78.9
	2	90.4	85.6
<b>Rata-rata</b>		<b>92.8</b>	<b>82.2</b>
420	1	93.5	83.7
	2	88.6	87.8
<b>Rata-rata</b>		<b>91.0</b>	<b>85.8</b>
480	1	97.8	76.5
	2	89.1	63.3
<b>Rata-rata</b>		<b>93.4</b>	<b>69.9</b>

Keterangan :

F I : Formula fisik, F II : Formula penjerapan

Tabel 15. Kadar disolusi sediaan pelepasan diperpanjang Propranolol HCl menurut *USP* 30 dalam cairan lambung buatan pH 1.2

Waktu (Jam)	Kadar disolusi (%)
3	20
6	45
12	80

Persamaan garisnya :

$$Y = a + bx$$

$$a = 2.5$$

$$b = 6.5476$$

$$r = 0.9912$$

Tabel 16. Pengujian faktor kemiripan Kadar disolusi propranolol HCl formula penjerapan terhadap kadar disolusi orde nol menurut *USP 30*

Waktu (jam)	kadar dis. Orde nol (R)	kadar dis. F. penjerapan (T)	$(R-T)^2$
0.25	4.1%	80.9%	5891.5
0.5	5.8%	68.4%	3921.9
1	9.0%	75.8%	4461.9
2	15.6%	74.7%	3488.7
3	22.1%	71.4%	2430.7
4	28.7%	64.2%	1258.6
5	35.2%	64.2%	836.8
6	41.8%	82.2%	1636.3
7	48.3%	85.8%	1401.5
8	54.9%	69.9%	225.9
$\Sigma$			25553.77

Perhitungan faktor kemiripan kadar disolusi formula penjerapan terhadap kinetika orde nol.

$$f_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/10) \times (25553.77)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \times \log \{ 0.019778 \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \times \log 1.98$$

$$f_2 = 14.81$$

Tabel 17. Pengujian faktor kemiripan Kadar disolusi propranolol HCl formula campuran fisik terhadap kadar disolusi orde nol menurut USP 30

waktu (jam)	kadar dis. Orde nol (R)	kadar dis. F. camp. fisik (T)	$(R-T)^2$
0.25	4.1%	88.4%	7096.8
0.5	5.8%	90.7%	7212.6
1	9.0%	89.9%	6535.4
2	15.6%	91.3%	5726.4
3	22.1%	92.1%	4896.2
4	28.7%	91.6%	3960.4
5	35.2%	94.5%	3515.2
6	41.8%	92.8%	2605.9
7	48.3%	91.0%	1824.2
8	54.9%	93.4%	1486.92
$\Sigma$			44860.03

Perhitungan faktor kemiripan kadar disolusi formula campuran fisik terhadap kinetika orde nol.

$$f_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/10) \times (44860.03)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \times \log \{ 0.014929 \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \times \log 1.5$$

$$f_2 = 8.7$$

Tabel 18. Pengujian faktor kemiripan Kadar disolusi propranolol HCl formula campuran fisik terhadap kadar disolusi formula penjerapan

waktu (jam)	kadar dis. F. penjerapan (T)	kadar dis. F. camp. fisik (T)	(R-T) <sup>2</sup>
0.25	80.9%	88.4%	56.05
0.5	68.4%	90.7%	497.4
1	75.8%	89.9%	197.2
2	74.7%	91.3%	275.8
3	71.4%	92.1%	427.3
4	64.2%	91.6%	753.8
5	64.2%	94.5%	921.8
6	82.2%	92.8%	112.3
7	85.8%	91.0%	27.8
8	69.9%	93.4%	553.6
$\Sigma$			3823.15

Perhitungan faktor kemiripan kadar disolusi formula campuran fisik terhadap formula penjerapan.

$$f_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/10) \times (3823.15)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \times \log \{ 0.051077 \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \times \log 5.1$$

$$f_2 = 35.41$$

Keterangan :

n = jumlah waktu pengujian

R<sub>t</sub> = rata-rata kadar terdisolusi referensi tiap satuan waktu (%)

T<sub>t</sub> = rata-rata kadar terdisolusi yang diuji tiap satuan waktu (%)

f<sub>2</sub> = faktor kemiripan.

### *C. Evaluasi granul*

#### a. Pengujian kadar air.

$$\% \text{LOD} = \frac{W - W_1}{W} \times 100\%$$

##### 1. Formula campuran fisik.

$$\begin{aligned} \% \text{ LOD} &= \frac{10.331 - 10.1210}{10.331} \times 100\% \\ &= 3.2039 \% \end{aligned}$$

##### 2. Formula penjerapan

$$\begin{aligned} \% \text{ LOD} &= \frac{14.23 - 13.7510}{14.23} \times 100\% \\ &= 3.3731 \% \end{aligned}$$

$$\% \text{ MC} = \frac{W - W_1}{W_1} \times 100\%$$

##### 1. Formula campuran fisik.

$$\begin{aligned} \% \text{ MC} &= \frac{10.331 - 10.1210}{10.1210} \times 100\% \\ &= 3.31 \% \end{aligned}$$

2. Formula penjerapan

$$\% \text{ MC} = \frac{14.23 - 13.7510}{13.7510} \times 100\%$$

$$= 3.491 \%$$

Ket :

“ Moisture Content” (MC) = Kandungan lembab (%)

“ Lost on Drying (LOD)” = susut pengeringan (%)

W = Bobot granul mula-mula (g)

W1 = Bobot granul yang telah kering (g)

b. Pengujian sifat alir granul.

$$v = \frac{w}{t}$$

1. Formula campuran fisik

$$V = \frac{1.3332}{1.2467}$$

$$V = 1.0694 \text{ g/dtk}$$

2. Formula penjerapan

$$V = \frac{2.154}{1.34}$$

$$V = 1.60746 \text{ g/dtk}$$

Ket :

V = Kecepatan alir granul (g/dtk)



t = Waktu alir (detik)

w = Bobot granul (g)

c. pengujian sudut diam

$$\tan \alpha = \frac{2h}{d}$$

1. Formula campuran fisik

$$\tan \alpha = \frac{2 \cdot (5.1)}{59.33}$$

$$\tan \alpha = 0.172$$

$$\alpha = 9.76^\circ$$

2. Formula penjerapan

$$\tan \alpha = \frac{2 \cdot (6.16833)}{57.33}$$

$$\tan \alpha = 0.2152$$

$$\alpha = 12.145^\circ$$

Ket :

$\alpha$  = Sudut diam ( $^\circ$ )

d = diameter garanul (cm)

h = tinggi kerucut granul (mm)

## d. Pengujian Bobot Jenis

$$\text{BJ Nyata} = \frac{m}{v_g} \qquad \text{BJ Mampat} = \frac{m}{v_k}$$

## a. Formula campuran fisik

$$\text{BJ Nyata} = \frac{1.7552}{10}$$

$$\text{BJ Nyata} = 0.17552 \text{ g/ mL}$$

$$\text{BJ Mampat} = \frac{1.7552}{8.6}$$

$$\text{BJ Mampat} = 0.2041 \text{ g/mL}$$

$$\begin{aligned} \% K &= (V_g - V_k) / V_g \times 100\% \\ &= (10 - 8.6) / 10 \times 100\% \\ &= 1.4 / 10 \times 100\% \\ &= 0.86 \times 100\% \\ &= 14 \% \end{aligned}$$

## b. Formula penjerapan

$$\text{BJ Nyata} = \frac{2.6417}{10}$$

$$\text{BJ Nyata} = 0.26417 \text{ g/ mL}$$

$$\text{BJ Mampat} = \frac{2.6417}{8}$$

$$\text{BJ Mampat} = 0.3302 \text{ g/mL}$$

$$\begin{aligned}\% K &= (V_g - V_k) / V_g \times 100\% \\ &= (10 - 8) / 10 \times 100\% \\ &= 2 / 10 \times 100\% \\ &= 0.2 \times 100\% \\ &= 20 \%\end{aligned}$$

Ket :

m = bobot granul (g)

V<sub>g</sub> = volume awal granul (mL)

V<sub>k</sub> = volume setelah ketukan (mL)

% K = Kompresibilitas (%)

## Lampiran 2. Perhitungan

### A. Rancangan Formula Perbets (50 Kapsul)

Tabel 19. Rancangan formula perbets.

Bahan	Fungsi	Formula	
		I	II
Propranolol HCl	Zat aktif	6 g	6 g
Selulosa nata kelapa	Matriks	5 g	5 g
PVP	Pengikat	2 %	2 %
Polysorbat 80	Pembasah	-	5 ml
Talkum	Pelicin	229.75 mg	229.75 mg
Mg. stearat	Pelincir	28.7 mg	28.7 mg

Keterangan ;

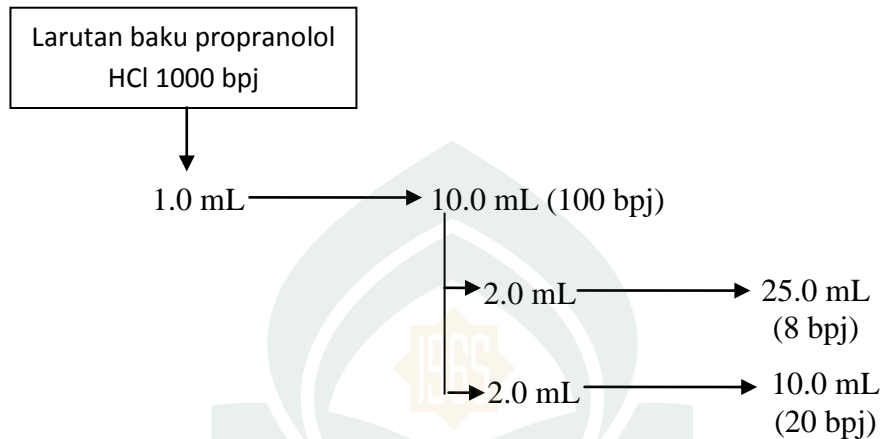
Formula I = Campuran fisik

Formula II = Penjerapan

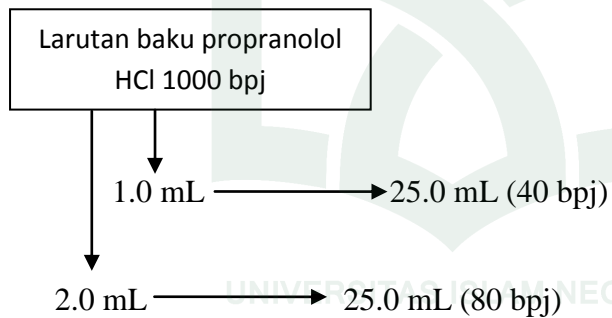
### ***B. Pengenceran Larutan Baku***

Larutan baku propranolol HCl 1000 bpj diencerkan sampai diperoleh konsentrasi 8, 20, 40, 80 dan 100 bpj menggunakan cairan lambung buatan tanpa pepsin (HCl 0.1N).

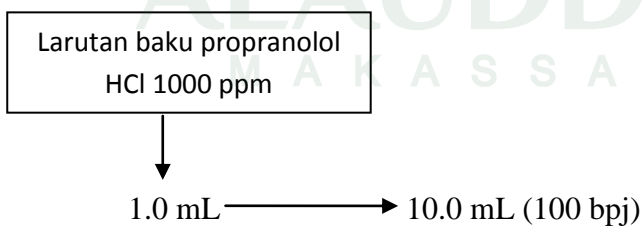
#### **1. Konsentrasi 8 dan 20 bpj**



#### **2. Konsentrasi 40 dan 80 bpj**



#### **3. Konsentrasi 100 bpj**



### Lampiran 3. Contoh perhitungan

Tabel 20. Kadar propranolol yang terdisolusi (data diperoleh dari formula campuran fisik replikasi pertama)

waktu (menit)	serapan	kadar mg/L	kadar mg/mL	kadar mg/10 mL	kadar mg/900 mL	faktor koreksi	kadar setelah koreksi	kadar terdisolusi (%)
30	0.782	123.19	0.12319	1.2319	110.88	0	110.88	92.4
60	0.765	120.16	0.12016	1.2016	108.14	1.2319	109.3719	91.14

Keterangan :

Persamaan garis untuk kurva baku adalah

$$Y = 0.0921 + 0.0056x$$

$$R^2 = 0.9703$$

Dimana x merupakan konsentrasi obat

y merupakan serapan, sehingga :

$$x = (y-a)/b$$

misalnya srapannya adalah 0.782 maka,

1. Kadar terdisolusi tiap liternya adalah

$$X = (0.782-0.0921)/0.0056$$

$$X = 123.19 \text{ mg/ L}$$

2. Kadar terdisolusi tiap mL adalah

$$123.19/ 1000 = 0.12319 \text{ mg/mL}$$

3. Kadar terdisolusi tiap 10 mL adalah

$$0.12319 \times 10 = 1.2319$$

4. Kadar terdisolusi tiap 900 mL adalah

$$0.12319 \times 900 = 110.88$$

5. Faktor koreksi

Pada menit awal koreksi belum ada, pada menit selanjutnya merupakan hasil tambah dari jumlah obat yang larut dalam 10 mL sebelumnya.

6. kadar setelah koreksi

Jumlah dari Kadar terdisolusi tiap 900 mL dijumlahkan faktor koreksinya (data pada menit ke 30)

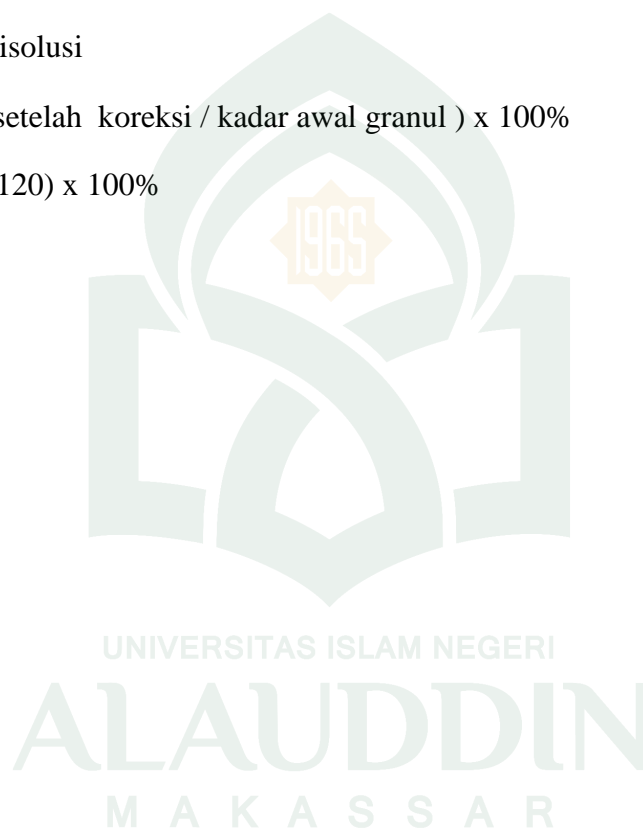
$$110.88 + 0 = 110.88$$

7. kadar terdisolusi

$$= (\text{Kadar setelah koreksi} / \text{kadar awal granul}) \times 100\%$$

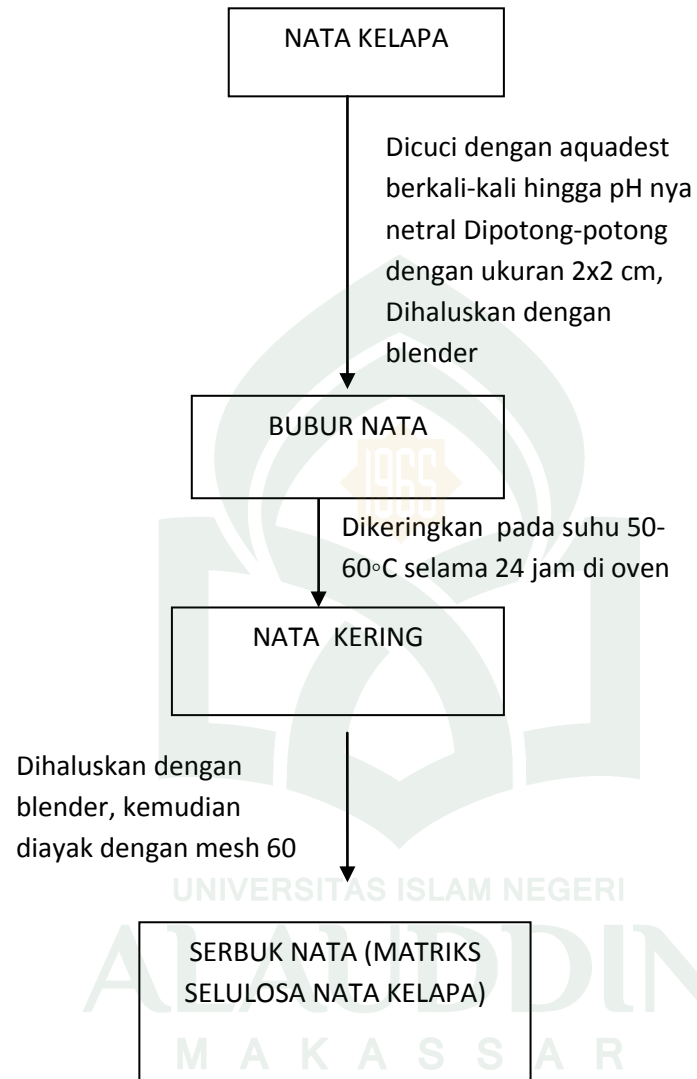
$$= (110.88/120) \times 100\%$$

$$= 92.4\%$$



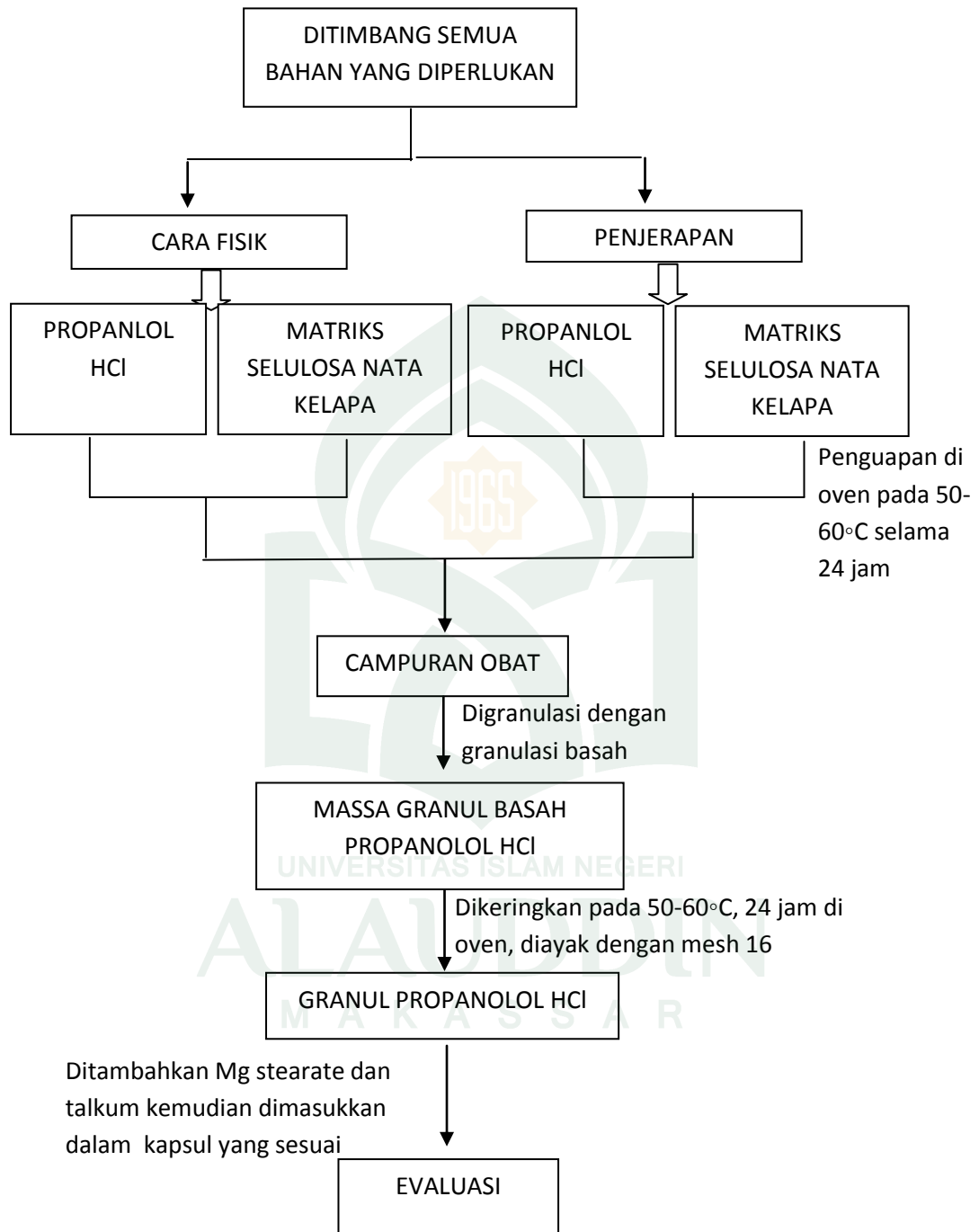
#### Lampiran 4. Skema Kerja

##### A. *Pembuatan matriks*

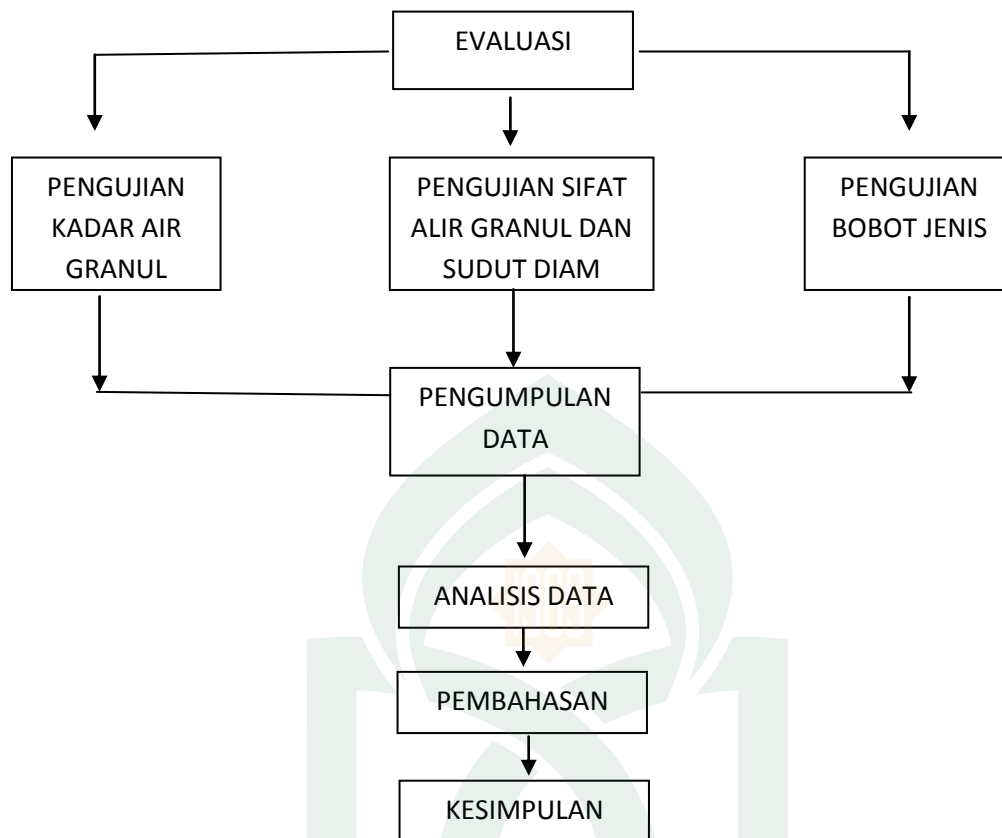




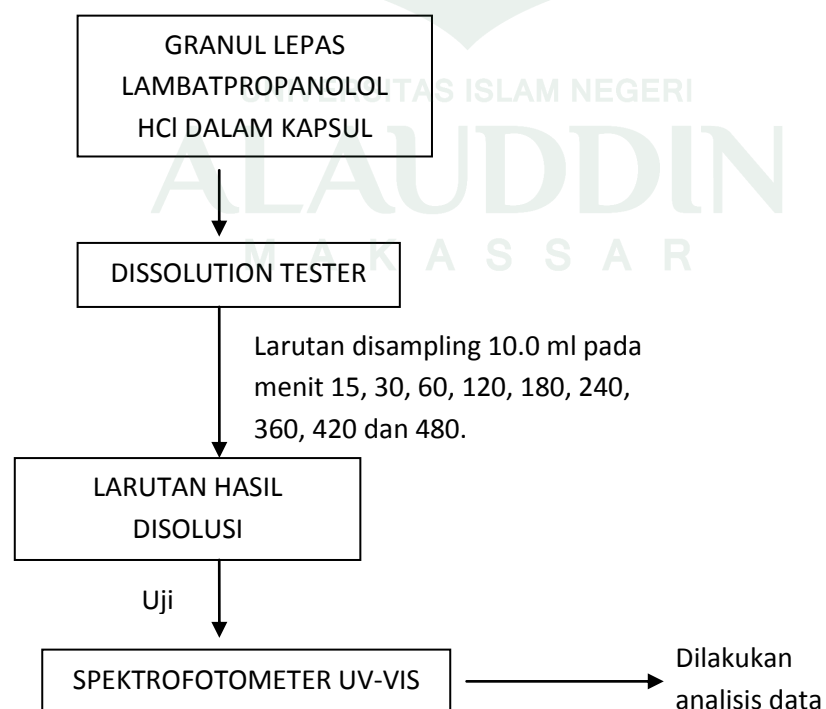
**B. Pembuatan granul lepas lambat propanolol HCl**



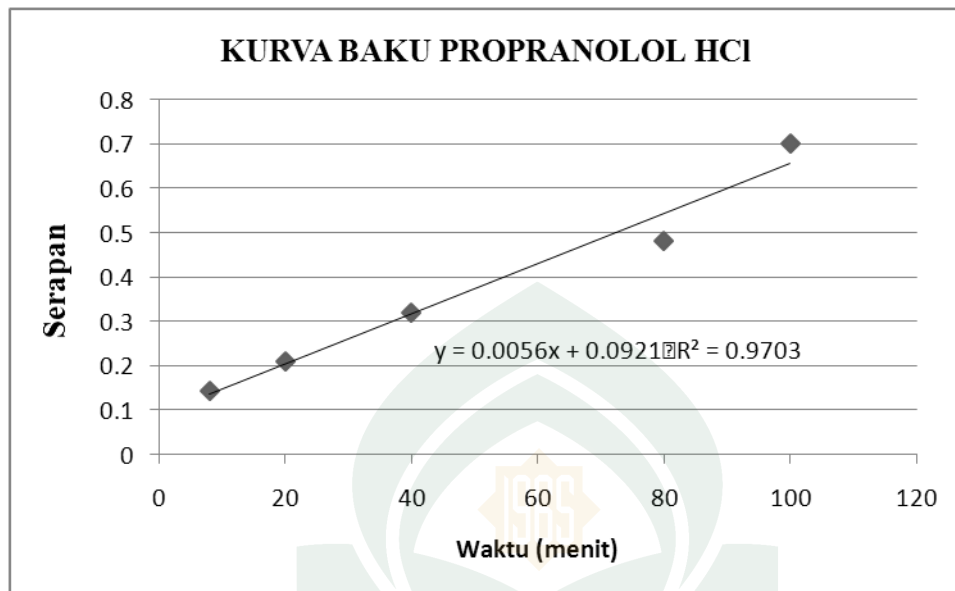
### C. Evaluasi Granul



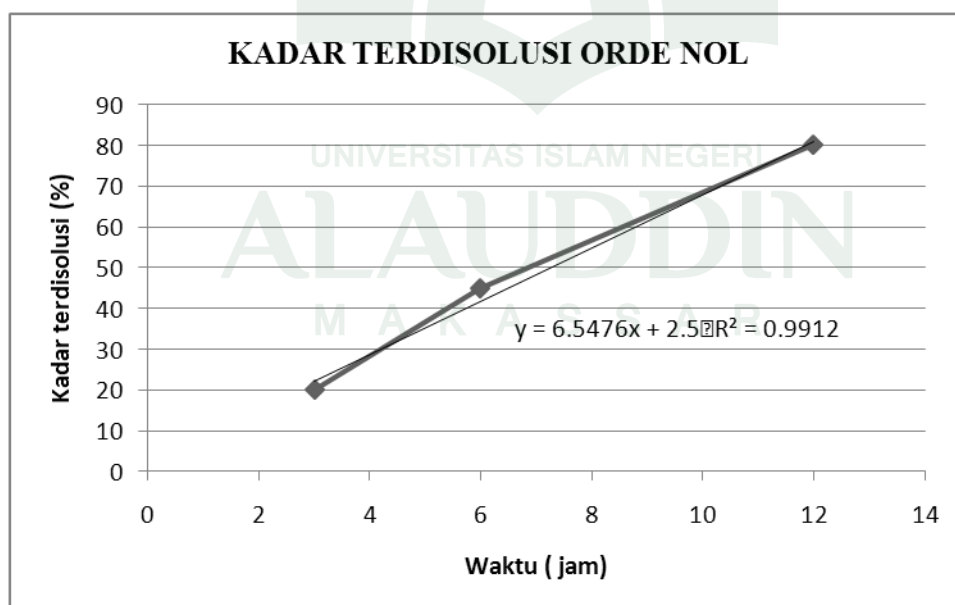
### D. Uji disolusi



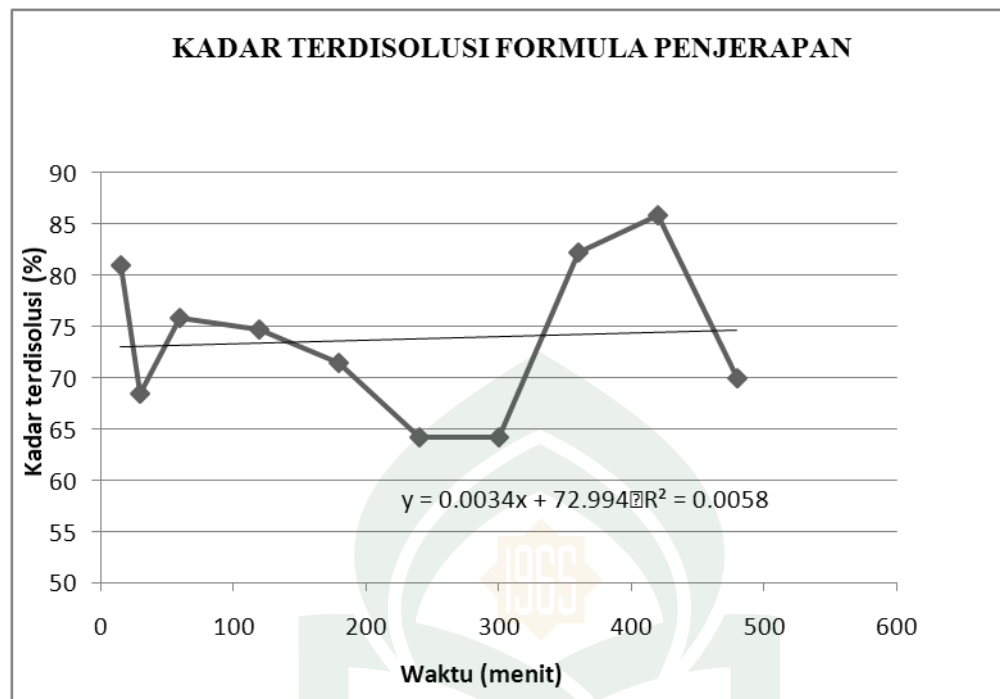
### Lampiran 5. Gambar



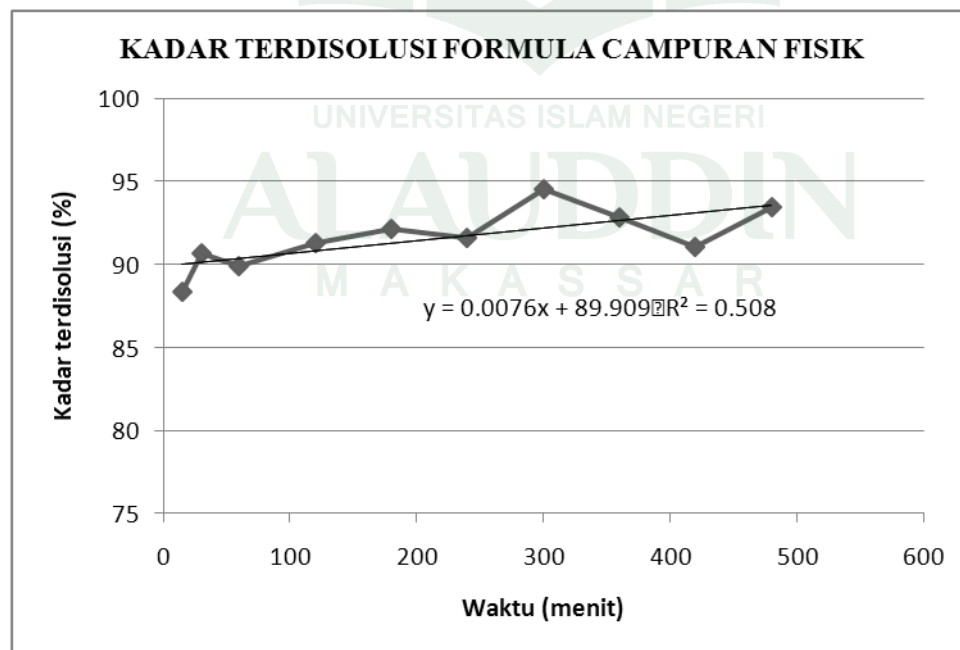
Gambar 6. Kurva baku propranolol HCl dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin pH1.2



Gambar 7. Kurva kadar propranolol HCl terdisolusi orde nol USP 30 dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin pH1.2



Gambar 8. Kurva kadar propranolol HCl terdisolusi formula penjerapan dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin pH1.2



Gambar 9. Kurva kadar propranolol HCl terdisolusi formula campuran fisik dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin pH1.2

### RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Kabupaten Pinrang Sulawesi Selatan pada tanggal 28 Agustus 1988. Penulis merupakan Putra bungsu dari pasangan Drs. H. Jamaluddin., S.TP dengan Hj. St. Hara. Penulis memulai pendidikannya pada tahun 1992 di TK Pertiwi Pinrang, kemudian pada tahun 1994- 2000 menyelesaikan pendidikan di SDN 1 Pinrang. Pada tahun 2000-2003 Penulis melanjutkan pendidikan di SMPN 1 Pinrang kemudian pada rentang waktu tahun 2003- 2006 Penulis menamatkan pendidikannya di SMAN 1 Pinrang. Tahun 2006 penulis diterima sebagai Mahasiswa Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan. Selain aktif dalam urusan akademik penulis juga aktif dalam beberapa kegiatan dan organisasi sosial serta keagamaan, diantaranya pada Forum Ukhuwah Mahasiswa Islam Pinrang, Forum Studi Darul Ilmi UIN Alauddin, Lingkar Da'wah Mahasiswa Islam Komisariat UIN Alauddin, HMJ Farmasi UIN Alauddin Makassar dan BEM Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar. Selain itu juga pernah aktif dalam Ikatan Remaja Masjid di lingkungan tempat tinggalnya. Akhirnya, sebagai salah satu syarat meraih gelar Sarjana Farmasi Penulis melakukan penelitian yang tertuang dalam skripsi ini.

